



Mündliche Anhörung

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

hier: Baricitinib (D-988 + D-1004 + D-1005)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 25. März 2024
von 11:13 Uhr bis 11:54 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Frau Dr. Henkel

Frau Riegel

Herr Dr. Zschocke

Angemeldeter Teilnehmender des **Kinderrheumazentrums Sankt Augustin:**

Herr Prof. Dr. Horneff

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Rascher

Herr PD Dr. Elling

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

Herr Dr. Barrionuevo

Frau Dr. Krefft

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:13 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben wieder Montag, Anhörungstag, Frau Kretschmer, Sie sind zum zweiten Mal hier und werden uns bis zur Mittagspause noch weiter verfolgen. Wir sprechen jetzt über Baricitinib, drei Dossiers, nämlich D-988, D-1004 und D-1005, einmal pJIA, dann EAA und jPsA. Wir haben hier drei neue Anwendungsgebiete und zugrunde liegend die Dossierbewertung des IQWiG vom 6. Februar 2024. Wir haben dazu Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer Lilly, als weiterem pharmazeutischen Unternehmer von Sanofi-Aventis Deutschland, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und von Herrn Professor Dr. Horneff vom Kinderrheumazentrum der Asklepios Klinik Sankt Augustin sowie eine Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, da wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Lilly Deutschland müssten anwesend sein: Frau Professor Dr. Kretschmer, Frau Dr. Henkel, Frau Riegel und Herr Dr. Zschocke, für das Kinderrheumazentrum Sankt Augustin Herr Professor Dr. Horneff, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Rascher und Herr PD Dr. Elling, für Sanofi-Aventis Deutschland Herr Dr. Barrionuevo und Frau Dr. Krefft sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist sonst noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, zu den drei Anwendungsgebieten und der Dossierbewertung einzuführen. Sie haben das Wort.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Wir sind hier mit der Zulassung für die juvenile idiopathische Arthritis. Auch hier gibt es eine kurze Vorstellung des Teams, sodass Sie wissen, wer Ihre Fragen beantwortet. Dafür übergebe ich an Frau Henkel.

Frau Dr. Henkel (Lilly): Guten Tag, Vanessa Henkel. Ich bin bei Lilly Market Access Managerin und die Produktverantwortliche für den Wirkstoff Baricitinib. Damit gebe ich an Frau Riegel weiter.

Frau Riegel (Lilly): Guten Morgen! Ich bin Kathrin Riegel und bei Lilly Deutschland Medical-Advisorin und zuständig für Baricitinib in der rheumatoiden Arthritis und der juvenilen idiopathischen Arthritis und gebe weiter an meinen Kollegen, Herrn Zschocke.

Herr Dr. Zschocke (Lilly): Guten Morgen! Mein Name ist Jürgen Zschocke. Ich arbeite in der Abteilung Market Access als HTA-Manager und bin für das Dossier verantwortlich. Damit gebe ich zurück an Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Der Vollständigkeit halber und damit es im Protokoll steht: Beate Kretschmer. Ich leite die Abteilung Market Access. – Die hier zur Diskussion stehende Nutzenbewertung von Baricitinib umfasst die Zulassung in der juvenilen idiopathischen Arthritis für Patienten ab zwei Jahren, und zwar bei Patienten, die unzureichend mit biologischen und synthetischen, krankheitsmodifizierenden, antirheumatischen Wirkstoffen, den sogenannten DMARDs, behandelt wurden. Bei der juvenilen idiopathischen Arthritis handelt es sich um eine selten auftretende Autoimmunerkrankung, die bereits im sehr jungen Kleinkindalter erstmals auftritt. Sie gehört zu den rheumatischen Erkrankungen.

Die Ursache der Erkrankung ist allerdings unklar. Die Symptome entstehen durch chronische, nicht infektiöse Gelenkentzündungen. Die Abhängigkeit von der Lokalisierung der

entzündeten Gelenke und welche weiteren Entzündungsherde vorhanden sind, wie zum Beispiel Auge, Haut, innere Organe oder Sehnen, ergibt ein heterogenes und komplexes Krankheitsbild und damit die Unterteilung in diese Subtypen. Charakteristisch ist der schubförmige Verlauf, wobei jeder Schub zum Fortschreiten der Erkrankung führt. Spontane Remission tritt sehr selten auf. Wie Sie sich gut vorstellen können, leiden die jungen Patienten an Bewegungseinschränkungen mit Gelenkschmerzen, die die Kinder davon abhalten, an sozialen Interaktionen wie Sport und Spiel teilzunehmen und wodurch auch die gesamte Familie belastet wird, an Gelenkentzündungen, die langfristig die Gelenke angreifen und zu degenerativen Veränderungen führen, an aktiven Fehlstellungen, die Funktionseinschränkungen auslösen und zum Beispiel das Kauen erschweren, an Augenentzündungen, die unter Umständen Seheinschränkungen verursachen, und an Entzündungen der Haut, die zu sichtbaren Läsionen führen.

Insgesamt haben die Kinder schlechte Startbedingungen in das junge Leben, und das Risiko, dass sich die Erkrankung auf das ganze Leben negativ auswirkt, ist hoch. Ziel ist es, wie bei allen rheumatischen Erkrankungen eine frühzeitige Behandlung einzuleiten und Krankheitsschübe zu verringern und hoffentlich einmal eine Remission zu erreichen. In den letzten Jahren konnten durch die Zulassung von synthetischen und biologischen DMARDs neben MTX weitere Therapieoptionen für die Behandlung der jungen Patienten zur Verfügung gestellt werden. Allerdings gelingt eine vollständige Remission nur bei einem Viertel der jungen Patienten. Das heißt, der größte Teil der Kinder leidet weiter unter den belastenden Symptomen.

Bleibt die juvenile idiopathische Arthritis unzureichend behandelt, besteht ein hohes Risiko für Einschränkungen und Behinderungen im Erwachsenenalter. Das, was im Kindesalter unzureichend behandelt wurde, ist im Erwachsenenalter nicht mehr aufzuholen. Das heißt, es besteht ein Bedarf an hochwirksamen, gut verträglichen Substanzen, die bei unzureichendem Ansprechen auf bisherige Therapien als Alternative zur Verfügung stehen. Mit der Zulassung von Baricitinib steht nun ein weiteres orales Therapeutikum zur Verfügung, das einen schnellen Wirkeintritt und eine gute Wirksamkeit zeigt. Baricitinib ist ein synthetischer DMARD, der auf das Entzündungsgeschehen und damit auf die heterogenen Symptome positiv einwirkt. Durch die orale Formulierung ist es einfach in der Anwendung, kann in Wasser, Tee oder Milch leicht aufgelöst werden und erleichtert damit die Gabe an die Kinder.

Darüber hinaus ist es gut verträglich, wie die Erfahrung aus mittlerweile mehr als sieben Jahren Anwendung zeigt. Es gab auch keine neuen Sicherheitssignale aus den beiden pädiatrischen Studien. Die für die Nutzenbewertung vorgelegten Daten zeigen, dass Baricitinib die destruktive Schubrate senkt, die Kinder unter weniger Schmerzen leiden, sich die Druckempfindlichkeit der Gelenke verringert, die Lebensqualität verbessert und das bei einem guten Sicherheitsprofil. Baricitinib stellt damit eine sehr gut wirksame Alternative zur Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis dar, wenn andere Therapeutika unzureichend gewirkt haben.

Die jungen Patienten profitieren davon, dass die entzündlichen Prozesse unter Kontrolle gebracht werden. Weniger Schmerzen und eine bessere Funktionalität der Gelenke bei gleichzeitig verbesserter Lebensqualität sind sehr wichtige Therapieerfolge für die jungen Patienten. Das schnelle Ansprechen und die orale Verfügbarkeit sind für diese Patientengruppe ebenfalls von deutlichen Vorteilen. Aufgrund dessen verdient Baricitinib einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bei Kindern mit juveniler idiopathischer Arthritis. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Kretschmer, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an die Kliniker: Wie schätzen Sie den Stellenwert des JAK-Inhibitors Tofacitinib bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis bzw. der juvenilen Psoriasis-Arthritis ein? Können Sie die hier

bestehenden Sicherheitswarnungen bei Erwachsenen auch so im Bereich der Kinder sehen? Das würde uns zunächst einmal interessieren. Beginnen wir mit Herrn Horneff, danach Herr Rascher und Herr Elling. Herr Horneff, haben Sie dazu eine Position?

Herr Prof. Dr. Horneff (Kinderrheumazentrum Sankt Augustin): Vielen Dank. Mittlerweile, also nach zweijähriger Zulassung, ist das Tofacitinib in der Kinderrheumatologie gut angekommen. Es ist eine Alternative zu den klassischen Biologika. Das sind die TNF-Hemmer oder auch das Tocilizumab. Es hat den Vorteil der oralen Gabe und eine Effektivität, die mit der der Biologika in der Anwendung als erstes targeted small molecule oder Biologikum nach Methotrexat vergleichbar ist. Das ist immer praktisch ... (akustisch unverständlich). Die Patienten müssen zuvor mit Methotrexat ineffektiv behandelt worden sein. Große Besonderheiten im Sinne der Unverträglichkeit sehe ich in der persönlichen Anwendung oder in den Registerdaten nicht, die ich seit über zwei Jahrzehnten in Deutschland erhebe.

Bei der Frage des Umgangs mit den Warnungen, insbesondere aus der ORAL Surveillance Studie, muss man als Pädiater die Frage stellen: Was bedeutet das für Kinder? Es gab eine Problematik nur bei älteren Erwachsenen, also nicht ab 50, sondern ab 65 Jahren. Bei denen gab es Signale. Das wird von den internistischen Rheumatologen sehr kritisch gesehen, weil sich diese Signale in den Registern in Deutschland und anderswo nicht bestätigten. Für uns bleibt aber übrig, dass es ein Risiko in Bezug auf Thrombosen geben könnte. Herzinfarkt und Malignome spielen numerisch im Kindesalter nicht so die große Rolle. Was Thrombosen angeht, muss eine Aufklärung erfolgen, um weitere Neigungen zu Thrombosen zu verhindern. Ich persönlich empfehle dann zum Beispiel auf keinen Fall eine orale Kontrazeption mit einem Kombinationspräparat und Hinweise auf eine Thrombose gut zu beachten.

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

Herr Rascher (AkdÄ): Ich muss konstatieren, dass das Sicherheitsprofil bei diesen Kurzzeitstudien, die wir mittlerweile erst haben, nicht richtig beurteilbar ist. Die Warnhinweise, die es gibt, müssen wir beachten. Vor allem, was Herr Horneff sagt, die Thrombosen sind ein Risiko. Letzten Endes ist es wichtig, dass wir langfristig Daten sammeln. Die Frage ist, ob immer alle Patienten in die Register eingehen, die diese Nebenwirkung Thrombose entfalten. Ich glaube, wir müssen sehr kritisch sein, dass wir jetzt mit diesen wenigen Patienten noch keine guten Sicherheitsdaten haben. Es ist auch so, dass in den Studien mit Baricitinib in den Subgruppen zwei bis sechs Jahre und sechs bis neun Jahre sehr wenige dieser kleinen Patienten sind und wir abwarten müssen, was aus den Daten wird.

Man muss vielleicht auch zu den Studien sagen: Wir haben erhebliche Mängel im Studiendesign. Wir wissen wenig über die Komedikation. Die Vormedikation bleibt etwas intransparent. Das macht es doch recht unsicher, wie das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei diesen JAK-Kinase-Inhibitoren auf Dauer ist. Wir sehen sicherlich eine Alternative, wenn gar nichts mehr geht. Aber wir haben das große Problem, dass wir keinerlei vergleichende Daten zum Methotrexat haben, ob das schlechter oder besser ist. Das macht die Versorgungssituation leider sehr schwierig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rascher. – Herr Dr. Elling.

Herr PD Dr. Elling (AkdÄ): Ich glaube, ich kann mich dem bisher Gesagten anschließen. Aus klinischer Erfahrung sehen wir für Tofacitinib – das sind klinische Daten aus unserem Zentrum –, dass es sicher wirkt. Bei dem Sicherheitsprofil wäre ich bei einem Präparat auch zurückhaltend, das erst seit so kurzer Zeit auf dem Markt ist und bei dem die Risiken eines über 60-jährigen Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Komorbidität sicher nicht eins zu eins umsetzbar sind. Aber das Thromboserisiko kann man zum jetzigen Zeitpunkt nicht ausschließen, würde ich sagen. Auch ein Malignom-Risiko, wenn man an eine Langzeitexposition gegenüber der Substanz denkt, muss man sich ansehen. Man kann dazu im Moment keine Aussage treffen, weder positiv noch negativ.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Jetzt habe ich Frau Riegel vom pharmazeutischen Unternehmer, dann hat Frau Reuter von der KBV das Fragerecht. Frau Riegel von Lilly, bitte.

Frau Riegel (Lilly): Ich möchte etwas zu dem Thromboserisiko sagen, das Herr Horneff angesprochen hat. Wir haben in unseren Studien keinerlei Erhöhung des Thromboserisikos gesehen und auch keine neuen Nebenwirkungen erfassen können. Was die Vormedikation angeht, ist es so, dass alle Patientinnen und Patienten in unseren Studien eine Vormedikation von bDMARDs oder anderen csDMARDs hatten. Als Begleitmedikation war hier MTX oder eine Monotherapie möglich, und die zusätzliche Gabe von oralen Kortikosteroiden war erlaubt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Reuter von der KBV, bitte

Frau Reuter: Vielen Dank. Ich möchte gerne an die Frage anknüpfen, die gerade von Herrn Professor Hecken gestellt wurde. Sie bezieht sich auf die juvenile Psoriasis-Arthritis und richtet sich an die Kliniker. Mich interessiert, wie der Versorgungsstandard in der Praxis ist, vor allem bei den ganz jungen Patienten. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Kinder zwischen zwei und zwölf Jahren nur das Tofacitinib bestimmt. Uns interessiert, ob das aus Ihrer Sicht richtig ist und daran anknüpfend, welchen Stellenwert das Secukinumab und das Etanercept haben.

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

Herr Prof. Dr. Horneff (Kinderrheumazentrum Sankt Augustin): Ich bin sozusagen der Fachkollege. Die juvenile Psoriasis-Arthritis ist genau genommen die seltenste Unterform des kindlichen Rheumas. Insofern gibt es dazu bei dieser Erkrankung sehr wenige Studien. Die Erstzulassung erfolgte für die Psoriasis-Arthritis mit dem Medikament Etanercept nach einer offenen Studie, CLIPPER genannt, bei der ich netterweise Erstautor war. Sie führte zur Zulassung ab einem Alter von zwölf Jahren. Erst mit Secukinumab kam eine zweite Substanz, die aus der Schuppenflechtebehandlung und den erwachsenen Daten dann in die Kinderrheumatologie hineinkam, sodass wir heute diese beiden Substanzen, diese beiden Biologika zur Zulassung haben und dann das Tofacitinib, das praktisch mit der Zulassung für Polyarthritiden auch für die juvenile Psoriasis-Arthritis zugelassen wurde.

Man muss dabei verstehen, dass Kinder im Gegensatz zu Erwachsenen häufiger erst die Arthritis und im Laufe des Lebens die Schuppenflechte entwickeln, weshalb es zu dieser Unterrepräsentation der Diagnose kommt. Am Anfang ist letzten Endes die Schuppenflechte nicht erkennbar, und man versucht die Diagnose Psoriasis-Arthritis mithilfe von Diagnosekriterien zu stellen, die relativ scharf sind, schärfer zum Beispiel als die Diagnosekriterien bei Erwachsenen, die netterweise nach Grappa benannt werden, aber natürlich alkoholfrei sind.

Das therapeutische Armamentarium ist eingeschränkt. Es gibt ein Biologikum, das erst für größere Kinder zugelassen ist. Es gibt das Secukinumab, das eine Zulassung ab sechs Jahren hat, und da ist ein JAK-Hemmer, der eine Zulassung ab zwei hat. Da gibt es jetzt die Problematik der fehlenden oder mangelhaften Zulassung oder Alternativen für kleine Kinder. Die Psoriasis-Arthritis hat zwei Altersgipfel. Es gibt einmal den Altersgipfel zwischen zwei und sechs Jahren und dann noch einmal den Altersgipfel ab zwölf Jahren. Die Kleinkinder sind eher verstecktere Fälle. Die sehen eher aus wie etwas Polyartikuläres. Wie gesagt, die Psoriasis fehlt, und die größeren Kinder können sich in Richtung Arthropathie entwickeln. Das sind zwei sich unterschiedlich präsentierende Unterformen der Psoriasis-Arthritis. Dementsprechend gibt es insbesondere für die Kleinkinder außer dem Tofacitinib keine therapeutischen Alternativen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Horneff. – Herr Rascher, Herr Elling, sehen Sie es ähnlich? |

Herr Rascher (AkdÄ): Ich gebe weiter an Herrn Elling.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Elling.

Herr PD Dr. Elling (AkdÄ): Ich habe auch keine Ergänzung und würde dem zustimmen. Ein wichtiger Punkt, finde ich, ist das, was Herr Horneff sehr gut dargestellt hat, dass die Psoriasis häufig später kommt, was wir in der Rheumatologie schon häufig als Diagnostikproblem haben, auch bei der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis, bei der die Arthritis auch später oder durch die gegenwärtige Therapie vielleicht gar nicht mehr kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Reuter, Nachfrage oder Frage beantwortet?

Frau Reuter: Ich hätte noch eine Nachfrage zum Secukinumab ab sechs Jahren, welchen Stellenwert das hat, ob das in der Versorgung schon etabliert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Horneff, bitte.

Herr Prof. Dr. Horneff (Kinderrheumazentrum Sankt Augustin): Ja, genau. Wir setzen das als Zweitlinienmedikament ein. Die Kinder bekommen zunächst einmal eine klassische symptomatische Therapie mit NSAR und zum Beispiel intraartikulären Steroiden oder Methotrexat, und bei den Therapieversagern wird es dann eingesetzt. Zwischen sechs und zwölf Jahren gäbe es, wenn man so will, wenn man nach dem Label schaut, keine therapeutische Alternative.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Tofa nicht? Das ist das, worauf die Frage von Frau Reuter zielt. Sie sagt, wir haben in der zVT nur Tofa bestimmt. Würden Sie sagen, ab sechs Jahren stehen die gleichwertig nebeneinander, oder wird Tofa präferiert, oder wird Secu präferiert? Das ist die Frage, die dahintersteckt.

Herr Prof. Dr. Horneff (Kinderrheumazentrum Sankt Augustin): Wenn ich das noch einmal sagen darf: Wie Herr Kollege Rascher sagte, spielt Arzneimittelsicherheit und damit meint man auch die Sicherheit in der Anwendung, also der eigenen Erfahrung, eine große Rolle. Es ist so, dass man bei Kindern eine größere Zurückhaltung hat. Ich sehe bei meinen Kollegen, die die Januskinase-Inhibitoren noch nicht so gut kennen, wie ich das zum Beispiel tue, weil ich an den Studien beteiligt war, natürlich eine größere Zurückhaltung bei den Januskinase-Inhibitoren als bei den Biologika. Ich sehe aber aufgrund der Therapieerfahrung dafür genau genommen keinen anderen rationalen Grund, sondern lediglich sozusagen die Situation, dass man lieber das zuerst anwendet, was man schon über Jahre kennt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Reuter, möchten Sie noch einmal nachfragen, oder ist es jetzt klar?

Frau Reuter: Nein, die Frage ist geklärt. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Groß vom GKV-SV, bitte.

Frau Groß: Ich habe eine Frage, die vom Alter her in die andere Richtung geht. Wir sind hier im Anwendungsgebiet der juvenilen idiopathischen Arthritis, und die tritt per Definition vor dem 16. Lebensjahr auf, was nicht zwangsläufig bedeutet, dass die Erkrankung nicht auch im Erwachsenenalter noch weiter verläuft. Die Frage ist: Ist es dann immer noch eine juvenile idiopathische Arthritis? Ist das immer noch die Krankheitsbezeichnung? Unterscheidet sich die Erkrankung im Krankheitsverlauf von der rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen bzw. Psoriasis-Arthritis? Gibt es dann immer noch Unterschiede, auch wenn die Erkrankten im Erwachsenenalter sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Groß. Dann fragen wir Herrn Horneff. Bitte schön, Herr Professor.

Herr Prof. Dr. Horneff (Kinderrheumazentrum Sankt Augustin): Die Diagnose JIA ist eigentlich nicht eine Krankheit, sondern das sind sieben verschiedene Formen. Dabei gibt es solche, die den Erkrankungen der Erwachsenen sehr stark ähneln. Zum Beispiel kann die Enthesitis-assoziierte Arthritis sehr gut als sogenannte seronegative Enthesiopathie des Erwachsenen

bezeichnet werden, die eine Ähnlichkeit und ein Risiko hat, sich in eine Spondylarthritis zu entwickeln, also Maximalvariante ankylosierende Spondylitis. Das heißt, diese Kinder – in der Regel sind das schon ältere Jungs, wenn sie erkranken – entwickeln ein Krankheitsbild, das einer Erwachsenen-Spondyloarthropathie entspricht.

Dann gibt es die älteren Mädchen, die postpubertär eine Rheumafaktor-positive Polyarthritiden haben. Ich würde sagen, da hat sich die Natur nicht an unsere Gesetzgebung gehalten. Das ist die vergleichbare Erkrankung wie die rheumatoide Arthritis. Bei den Patienten mit einer seronegativen Polyarthritiden ist es dagegen anders. Sie haben auch eine andere Immunologie als die Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis und sollten deshalb unterschiedlich betrachtet werden. Zum Beispiel Augenentzündungen: Sie sehen bei der rheumatoiden Arthritis des Erwachsenen keine Uveitis anterior. Sie können andere Augenbeteiligungen bekommen wie zum Beispiel Skleritis, aber eben keine Uveitis. Dieses Uveitis-Risiko bleibt bei den Kindern lebenslang erhalten, sodass sie auch als Erwachsene eine augenärztliche Diagnostik benötigen. Diese ANA-positiven Formen des Kindes finden kein Pendant zu Erkrankungen, die im Erwachsenenalter erstmalig auftreten.

Jetzt ist es so eine Geschichte, wie die internistische Rheumatologie mit diesen Patienten umgeht. Die werden häufig umgelabelt, weil es für einen internistischen Rheumatologen einfacher erscheint, dem Patienten eine solche Diagnose zu geben, die er gut kennt, bei der er auch das therapeutische Armamentarium gut kennt. Man kann sagen, das kann man gut verstehen. Für die B27-assoziierte Unterform der Spondylarthritis oder für die Rheumafaktor-positive JIA ist das völlig in Ordnung, weil die biologisch das Gleiche sind, für die andere von mir genannte nicht.

Bei der Psoriasis-Arthritis ist es so, dass es diese zwei Altersgipfel gibt. Die kleinen Kinder mit einer Psoriasis-Arthritis haben dieses Uveitis-Risiko und sollten getrennt betrachtet werden. Die großen mit der Psoriasis-Arthritis neigen wie die Erwachsenen mit einer Psoriasis-Arthritis zu diesem Rückenbefall, also zu einer Spondyloarthropathie, und können dann in gleicher Weise betrachtet werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Horneff. – Herr Rascher, Herr Elling, Ergänzungen oder Haken dran?

Herr Rascher (AkdÄ): Zustimmung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke – Herr Elling, Sie auch?

Herr PD Dr. Elling (AkdÄ): Auch Zustimmung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar. – Frau Groß, ist die Frage beantwortet?

Frau Groß: Ja, vielen Dank. Was damit zusammenhängt, wäre die Frage, ob Sie es als sinnvoll ansehen würden, dass in den Studien gegebenenfalls Erwachsene eingeschlossen wären, die an diesen Formen im Kindesalter erkrankt sind. Das war durchaus eine differenzierte Antwort, zumindest die Formen, die schon im frühen Kindesalter auftreten und mit dem Uveitis-Risiko verbunden sind. Wäre es aus Ihrer Sicht sinnvoll, Erwachsene in die Studien einzuschließen und nicht nur Kinder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Horneff.

Herr Prof. Dr. Horneff (Kinderrheumazentrum Sankt Augustin): Ich glaube, dass ich das jetzt nicht so ganz verstehe. Wenn ich eine Erwachsenenstudie mache, zum Beispiel bei einem Patienten mit einer ankylosierenden Spondylitis, und der hätte jetzt in seiner Anamnese im Alter von acht Jahren ein dickes Knie gehabt, dann hat er trotzdem im Alter von 30 eine ankylosierende Spondylitis. Dann wird er in diese Studie eingeschlossen. Diese Patienten sind auch schon eingeschlossen. Das heißt, die Erwachsenen, die als Kinder eine rheumatische Erkrankung gehabt haben und im Erwachsenenalter eine solche fortbesteht, sind in den Studien drin. Ich kann jetzt nicht im Detail sagen, das müsste man sich anschauen, ob die so

etwas wie Erkrankungsbeginn haben oder immer nur Krankheitsdauer. Das wird nicht immer so berichtet.

Wenn man die Kinderstudien nimmt, will man vor allen Dingen die Arzneimittelsicherheit erkennen, und im Kindesalter hat man die unterschiedlichen Lebensphasen. Die Kinder sind alle anders. Ein Kleinkind ist nicht das gleiche wie ein kleines Schulkind und Jugendliche. Dementsprechend glaube ich nicht, dass es sinnvoll ist, was Arzneimittelsicherheit für Kinder angeht, Erwachsene in solche Studien einzuschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Horneff. Ergänzungen, Herr Elling, Herr Rascher?

Herr Rascher (AkdÄ): Aus meiner Sicht ist das eine sehr theoretische Frage; denn die Patienten werden, wenn sie in die Erwachsenenmedizin gehen, anders gelabelt, wie Herr Horneff das sehr schön gesagt hat. Wenn einer eine Uveitis hat, wird er zum Augenarzt geschickt. Aber das wird nicht als JIA weitergeführt. Wie ich das von der internistischen Rheumatologie kenne, kennen sie diese Patienten in der Form doch nicht so. Es sind wahrscheinlich auch nicht so viele.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die müsste man dann wahrscheinlich wieder zurücklabeln, und dann haben wir das große Problem. – Herr Elling, bitte. Auch so?

Herr PD Dr. Elling (AkdÄ): Ja, wobei die Gelenkprognose in Abhängigkeit des Alters extrem anders ist. Ich sage einmal, das typische hochpositive ANA, kleines blondes Mädchen, zwei Jahre, kann trotz schweren polyartikulären Befalls eine exzellente Gelenkprognose jenseits der Pubertät haben, wo sich die Gelenke gar nicht mehr manifestieren. Wie man diese Erkrankung bezeichnet, wenn die mit 35 Jahren eine Uveitis bekommt, ist dann schon eine Diskussion, wenn es dann wirklich die Uveitis ist und die Arthritis nicht mehr kommt, weil die nur in der Kleinkindphase kommt, dann ist es auch irgendwo eine Uveitis. Insofern stimme ich dem Vorgesagten zu. Ich möchte betonen, dass die Gelenkprognose einer der größten Unterschiede überhaupt zwischen einer kindlichen Gelenkrheumaerkrankung und der des Erwachsenen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Dr. Elling. – Frau Groß.

Frau Groß: Vielen Dank für die Beantwortung der eher theoretischen Frage. Das war an dieser Stelle wichtig zu wissen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann schaue ich in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Herr Schmidt, bitte.

Herr Schmidt: Schönen guten Tag! Ich habe eine Frage an die Kliniker. Wir haben in der Stellungnahme der AkdÄ gelesen, dass Golimumab bei Patienten mit einer polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis nicht mehr in der zVT berücksichtigt werden sollte. Mich würde interessieren, wie der Stellenwert dieser Substanz aktuell gesehen wird, vielleicht auch bei den anderen. Die AkdÄ kann gerne noch einmal zur eigenen Position ausführen, wenn das möglich wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank. Wer möchte beginnen? Zuerst die AkdÄ und dann Herr Horneff? Herr Rascher, bitte.

Herr Rascher (AkdÄ): Das Problem ist, dass die Datenlage bei dem Golimumab so schlecht ist. Wenn der primäre Endpunkt in einer Studie nicht erreicht wird, dann kann man das meiner Ansicht nach nicht unbedingt als Vergleichstherapie nehmen. Vielleicht hat Herr Elling noch einen Kommentar dazu.

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

Herr PD Dr. Elling (AkdÄ): Das sehe ich genauso. Das ist die Studie, auf die sich auch die Leitlinie bezieht. Sie hat vor allem in dem Withdrawal keine gute Effektivität auf die FLAIR-

Raten gezeigt, sodass die Wirksamkeit – so beurteilt es die aktuelle Leitlinie – nicht als ausreichend eingestuft worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Horneff.

Herr Prof. Dr. Horneff (Kinderrheumazentrum Sankt Augustin): Dem möchte ich kräftig widersprechen. Ich habe an dieser GO KIDS-Studie – so hieß sie seinerzeit – mitgearbeitet und mit den amerikanischen und weiteren Kolleginnen und Kollegen über diese Studie diskutiert. Wir haben dann eine weitere Auswertung bekommen, nach der man eine signifikante Verbesserung in der Untergruppe gesehen hat, die initial erhöhte CRP-Werte hatte. Das Problem für dieses Medikament in diesem Studiendesign ist die lange Halbwertszeit. Ich gehe jetzt ein Stück zurück. Dieses Studiendesign, das sogenannte Withdrawal-Design, hatte die Welt bei der Zulassungsstudie für das Etanercept-Medikament mit einer Halbwertszeit von zwei bis drei Tagen erblickt. Wenn ich das Medikament entziehe, dann merkt man sehr schnell, wenn es dem Patienten schlechter geht. Dementsprechend gab es in dieser Studienphase 2, also alle Kinder bekommen zuerst das Medikament, in Studienphase 2, Withdrawal, wird es entzogen versus Placebo. Die Patienten, die dann Placebo bekommen, bekommen ihre Symptome in einer Art von zwei, drei Wöchelchen. Das merken die Mütter, und dann kommen sie das erste Mal wieder. Dann sieht man, dass es schlechter wird, und dann ist der Endpunkt, nämlich eine ACA-30-Verschlechterung, erreicht.

Bei einem Medikament mit einer längeren Halbwertszeit, beim Adalimumab zum Beispiel, ist das acht bis neun Tage. Da war das schon schwierig. Da war es dann, obwohl das Medikament eine super Wirksamkeit zeigte, von der ersten Studienphase so, dass es in der Gruppe ohne MTX quasi gerade eben den P-Wert 0,05 unterschritten hatte. Bei dem Golimumab mit einer längeren Halbwertszeit ist es schlicht und ergreifend so, dass es eine ganz hervorragende Verbesserung gab. Das heißt also, die Ansprechraten in der ersten Phase, den ersten zwölf Wochen, waren unglaublich hoch, viel höher als vergleichsweise mit den anderen TNF-Hemmern. Dann kam es zu dieser zweiten Phase Withdrawal-Design, und da dann die praktischen ACA-Schubkriterien zu erfüllen, muss man Monate warten, bis das Medikament herausgewaschen ist. In der Zwischenzeit entsteht eine große Unsicherheit.

Ich denke, das Studiendesign ist in der klinischen Anwendung nicht für jede Substanz geeignet. Auch das Golimumab ist ein Medikament, das wir uns mit dem BIKER-Register anschauen. In der klinischen Anwendung gibt es eine zuverlässige Wirksamkeit, und wir haben darüber auf Kongressen bislang nur mit Abstracts so etwas berichtet. Die Fallzahlen sind nie so riesig. Es gibt also meiner Einschätzung nach keinen Unterschied in Wirksamkeit oder Verträglichkeit im Vergleich zu den anderen TNF-Hemmern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Horneff. – Herr Schmidt, Nachfrage?

Herr Schmidt: Nein, erst einmal nicht. Vielen Dank für die Antwort.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. Jetzt habe ich noch einmal Frau Reuter, KBV.

Frau Reuter: Ich würde gerne noch einmal nach dem Stellenwert von Secukinumab bei der Enthesitis-assoziierten Arthritis in der Praxis fragen. Die Frage richtet sich an den Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Horneff.

Herr Prof. Dr. Horneff (Kinderrheumazentrum Sankt Augustin): Wir setzen das Medikament ein. Wir haben für die Enthesitis-assoziierte Arthritis eine Zulassung für das Sulfasalazin, das nach NSAR und intraartikulären Steroiden unser erstes Basis-Therapeutikum ist. Es gibt keine richtigen Evidenzen für den Einsatz von Methotrexat. Das heißt, nach Anwendung von NSAR, Steroiden plus Sulfasalazin kommt es zur Auswahl eines Biologikums, und da gibt es mit dem Etanercept, dem Adalimumab und dem Secukinumab drei Alternativen. Sie sind, was die

Anwendung bei der Arthritis oder beim axialen Befall angeht, absolut gleichwertig. Ich kann nicht aufgrund eigener Erfahrung sagen, eines ist besser oder schlechter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Widerspruch von der AkdÄ oder Haken dran?

Herr PD Dr. Elling (AkdÄ): Von mir keine Ergänzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Herr Rascher (AkdÄ): Ich habe zu dem Golimumab noch eine Bemerkung. Das Studiendesign ist schlecht. Deshalb können wir mit dem Withdrawal-Studiendesign eigentlich keine guten Studien mehr machen. Wir brauchen Head-to-Head-Studien auf die primäre Ansprechrage. Das würde uns sehr gefallen, und es würde auch den Patienten entgegenkommen, wenn wir da Daten hätten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Rascher. – Frau Reuter, ist die Frage beantwortet?

Frau Reuter: Ja, die Frage ist beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann dürfen Sie, Frau Kretschmer, wieder zusammenfassen, bevor wir ins nächste Anwendungsgebiet gehen.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland): Zusammenfassend: Wir hatten jetzt eine sehr klinische Diskussion. Das ist bei der juvenilen idiopathischen Arthritis kein Wunder. Über die vielen Subgruppen, über die Beteiligung, das, was als Erkrankungsschema beteiligt ist – ist es das Auge, ist es die Haut, sind es die inneren Organe – haben wir bei der Erkrankung ein sehr heterogenes Bild. Wichtig ist, festzuhalten, es ist eine seltene Autoimmunerkrankung. Bei rheumatischen Erkrankungen ist es wichtig, dass die Schübe verhindert und Konsequenzen für die älter werdenden Patienten verringert werden, damit wir die destruktiven Veränderungen vermeiden können. Die Diskussion hat gezeigt, dass wir ein sehr heterogenes Bild für die Anwendung der Produkte haben, die im Markt sind. Baricitinib soll angewendet werden, wenn andere Therapien unzureichend waren.

Aus der Diskussion ist aber auch klargeworden, es braucht eine ganze Menge verschiedener Therapeutika, damit wir den vielen Unterformen gerecht werden können. Wichtig wäre hier in der jPsA, so kam es in die Diskussion, dass Secukinumab in der Praxis angekommen ist und hinzugenommen werden soll oder alternativ, weil ein großes Bündel von Produkten zur Verfügung steht, die Therapie nach ärztlicher Maßgabe wichtig wäre. Das Gleiche gilt für die EAA. Auch da wäre es gut, die Therapie nach ärztlicher Maßgabe zu behalten; denn wir haben das gleiche Bild: heterogen, individualisierte Bedürfnisse der kleinen Patienten. Da ist, glaube ich, die Erfahrung der Kliniker notwendig, weil es eine hochspezialisierte Therapie ist oder eine hochspezialisierte Therapie erfordert. Weil es sicherlich nicht in einer normalen Hausarztpraxis behandelt wird, ist die Erfahrung der hochspezialisierten Klinik hier notwendig, und dann ist es nach ärztlicher Maßgabe sicherlich der bessere Weg dahin.

Noch einmal zu den Sicherheitsprofilen von Baricitinib: Wir sehen nach den sieben Jahren, in denen wir mittlerweile Erfahrung haben, die gute Verträglichkeit von Baricitinib auch übertragbar auf die Kinder in den klinischen Studien. Für die Kinder der pädiatrischen Studien haben wir keine Signale. Auch aus den laufenden Pharmakovigilanzdaten, die eigentlich täglich hereinkommen, gibt es keine Signale in irgendeine Richtung.

Die kardiovaskulären Einschränkungen wurden auch diskutiert. Einschränkungen wegen der kardiovaskulären Signale, die es bei den größer 65-Jährigen gibt, sind für diese Gruppe sicherlich von untergeordneter Bedeutung, sodass wir, weil es so ein schwieriges Krankheitsbild ist, mit Baricitinib ein weiteres Medikament zur Verfügung haben, das gut verträglich und oral verfügbar ist. Deshalb sehen wir für Baricitinib einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen durchaus als gerechtfertigt an. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Kretschmer. Herzlichen Dank an die Kliniker für die Beantwortung unserer Fragen. Wir werden das selbstverständlich zu diskutieren haben. Damit beende ich diese Anhörung. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 11:54 Uhr