

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Apremilast

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 23. Juni 2015
von 10.02 Uhr bis 11.12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH:**

Herr Dr. Altmann
Frau Briswalter
Herr Dr. Bach
Herr Schindler

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

Frau Schmitz
Frau Dr. Schwarz

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

Herr Niegisch
Frau Vogelmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Sager
Herr Dr. Seppmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Herr Dr. Dr. Storim
Frau Wilbertz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Biogen GmbH:**

Frau Gleißner
Frau Nunez-Gomez

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac GmbH:**

Herr Bahr
Herr Dr. Erdmann

Angemeldeter Teilnehmer für das **Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie – Translationale Medizin und Pharmakologie (Fraunhofer IME – TMP):**

Herr Dr. Behrens

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE):**

Herr Prof. Dr. Augustin

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

Herr Völkl
Herr Dr. Wilken

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

Frau Bungart
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zur heutigen Anhörung im Stellungnahmeverfahren zu Otezla®. Wir sind heute wegen der vielen angemeldeten Teilnehmer ein bisschen enger aufgestellt; aber die protokollarischen Probleme konnten bewältigt werden.

Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist eine Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Mai 2015. Es gibt eine ganze Reihe von Stellungnahmen zu dieser Dossierbewertung. Stellungnahmen haben abgegeben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, also Celgene GmbH, dann UCB Pharma, Novartis Pharma, AbbVie Deutschland, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, Lilly Pharma, Herr Dr. Axel Huber vom Universitätsklinikum Erlangen, Janssen-Cilag, Biogen, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller, Herr Dr. Behrens vom Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate und Herr Professor Augustin vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung – ich muss Sie leider alle aufrufen – zunächst Herrn Dr. Altmann, Frau Briswalter, Herrn Dr. Bach und Herrn Schindler, dann von UCB Frau Schmitz und Frau Dr. Schwarz, Herrn Niegisch und Frau Vogelmann von Novartis, Frau Sager und Herrn Dr. Seppmann von AbbVie, Herrn Völkel und Herrn Dr. Wilken vom BPI, Herrn Dr. Dr. Storim und Frau Wilbertz von Janssen, Frau Gleißner und Frau Nunez-Gomez von Biogen, Frau Bungart und Herrn Dr. Rasch vom vfa, Herrn Dr. Behrens vom Fraunhofer IME, Herrn Bahr und Herrn Dr. Erdmann von medac sowie Herrn Professor Augustin. Ist jetzt noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Nein. Damit haben wir sie alle. Seien Sie herzlich willkommen!

Hinweis zum Verfahren: Wir führen Wortprotokoll, deshalb bitte jeweils Namen sowie entsendende Institution oder Unternehmen nennen.

Wir bedauern sehr, dass heute keine Fachgesellschaft zur Anhörung gekommen ist; aber wir werden uns gleichwohl mit den Stellungnahmen auseinandersetzen. Ich glaube, heute werden zwei Fragen im Mittelpunkt stehen. Als erster Punkt sollte die Frage, welche Rolle der Wirkstoff Etanercept möglicherweise als zweckmäßige Vergleichstherapie spielen kann, inhaltlich diskutiert werden. Der zweite Punkt, der eher für die Kostenberechnung von Relevanz ist, ist die Frage, welches Patientengewicht hier zugrunde zu legen ist, also ob wir vom statistischen Mittelmaß gemäß den Berechnungen des Statistischen Bundesamtes ausgehen oder ob die hier angesprochene Patientengruppe möglicherweise vom Gewicht her höher zu klassifizieren ist. Daneben ist natürlich alles, was Sie in Ihren Stellungnahmen vorgetragen haben bzw. was darüber hinaus geht, auch von Relevanz.

Ich schlage vor, zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zu geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung einzugehen. Er hat das ja in seiner Stellungnahme schon getan; das könnte hier aber noch einmal pointiert adressiert werden. Dann würden wir in eine Frage-Antwort-Runde eintreten und auch den anderen Stellungnehmern die Möglichkeit geben, sich entsprechend zu äußern. Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Frau Briswalter.

Frau Briswalter (Celgene): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, für die freundliche Begrüßung und die Gelegenheit, mit Ihnen allen die Nutzenbewertung von Apremilast zu diskutieren und Ihre Fragen zu beantworten.

Sehr geehrte Damen und Herren! Zu Beginn möchte ich Ihnen gerne meine Kollegen vorstellen: Ganz links sitzt Herr Dr. Markus Altmann; Herr Dr. Altmann ist Medizinischer Direktor von Celgene Deutsch-

land für den Bereich Immunologie und Inflammation und verantwortet somit auch die Therapiegebiete Psoriasis-Arthritis und Plaque-Psoriasis. Neben Herrn Dr. Altmann sitzt Herr Dr. Christian Bach; Herr Dr. Bach ist verantwortlich für unser Dossier aus medizinischer Sicht. Neben mir sitzt Herr Thomas Schindler; er ist verantwortlich für die Statistik. Mein Name ist Stéphanie Briswaller; ich leite bei Celgene den Bereich der Nutzenbewertung und verantworte somit auch das Dossier von Apremilast.

Wie Sie, Herr Vorsitzender, uns gebeten haben, möchte ich nicht im Detail wiederholen, was wir bereits in unserem Dossier und in unserer Stellungnahme ausreichend beschrieben haben. Ich werde mich daher auf einige wesentliche Aspekte fokussieren.

Wir sehen einen bedeutsamen Nutzen von Apremilast in der Behandlung der Psoriasis und auch der Psoriasis-Arthritis auf Basis der dargestellten breiten Evidenz als auch einen therapeutischen Bedarf in diesen beiden Indikationen, auch wenn wir aufgrund der Datenlage keinen Zusatznutzen belegen konnten. Darüber hinaus ist es uns wichtig – Sie hatten es schon angesprochen, Herr Vorsitzender –, mit Ihnen noch einmal auf den Aspekt der Jahrestherapiekosten und die diesen zugrundeliegenden Annahmen näher einzugehen; denn wir sind der Überzeugung, dass für eine sachgerechte und praxisnahe Ermittlung der Kosten die Berücksichtigung der Induktionsphase als auch der Erhaltungsphase von Bedeutung ist und ebenso die Berücksichtigung von indikationsspezifischen Körpergewichten.

Bevor ich näher auf unseren Wirkstoff eingehe, möchte ich kurz etwas zu den beiden Krankheitsbildern sagen. Die Plaque-Psoriasis, auch Schuppenflechte genannt, als auch die Psoriasis-Arthritis sind chronische systemische Immunerkrankungen und gehören zum übergeordneten Bild der Psoriasis. In Deutschland sind etwa 2 Millionen Menschen von diesem Krankheitsbild mit unterschiedlichen Ausprägungen und Ausmaßen betroffen. Damit ist die Psoriasis ein häufig anzutreffendes Krankheitsbild bei uns in Deutschland. Im Unterschied zu vielen anderen Krankheiten sind die Plaque-Psoriasis und die Psoriasis-Arthritis sichtbare Erkrankungen. Gerade diese Sichtbarkeit bereitet den Patienten neben ihren körperlichen Beschwerden vor allen Dingen im emotionalen und im psychischen Bereich Schwierigkeiten in der Gestaltung und der Bewältigung ihres Lebensalltags. Dementsprechend beeinträchtigt Psoriasis die Lebensqualität ähnlich oder sogar noch stärker als zum Beispiel Diabetes oder Krebs.

Bei der Plaque-Psoriasis leiden die Patienten unter ausgeprägten Schuppungen und Juckreiz der Haut. Insbesondere das Auftreten an exponierten Stellen wie Fingernägeln oder im Gesichts-/Kopfbereich schränken die Betroffenen in ihrem Selbstvertrauen und Selbstwertgefühl stark ein, weil sie deswegen häufig von ihrem Umfeld auch Ablehnung erfahren. Dies führt, wie in der Literatur beschrieben, bei circa 40 Prozent der Betroffenen zu Depressionen bis hin zu suizidalen Gedanken bei circa 5 Prozent der Patienten. Die Plaque-Psoriasis ist daher weit mehr als nur eine Hautkrankheit.

Unsere zweite Indikation, die Psoriasis-Arthritis, ist gekennzeichnet durch entzündungsbedingte Schmerzen und Schwellungen der Gelenke bei gleichzeitiger psoriatischer Hautsymptomatik. Aufgrund dieser Beschwerden fallen den Patienten Tätigkeiten des täglichen Lebens wie zum Beispiel das Anziehen sehr schwer. Auch ein Händedruck bei der Begrüßung kann bereits äußerst schmerzhaft sein. Aufgrund des gravierenden Verlustes an Leistungsfähigkeit, der mit der Psoriasis-Arthritis häufig verbunden ist, sind auch arbeitsbezogene Einschränkungen sehr häufig.

Besonders auffallend bei diesen beiden Erkrankungen ist die hohe Patientenunzufriedenheit mit den bisherigen Therapieoptionen, wie es der Literatur zu entnehmen ist, sowie die vorhandene Unterversorgung, die auch durch nationale Versorgungsziele der Fach- und Berufsverbände adressiert wird.

Ein Großteil der Patienten hat bereits Erfahrungen mit konventionellen systemischen Medikamenten als auch Biologika gesammelt, wobei die Patienten häufig die Therapie aufgrund von mangelnder

Wirksamkeit oder Verträglichkeitsproblemen abbrechen. Vonseiten der Patienten besteht daher eine große Unzufriedenheit mit den bisherigen Behandlungsoptionen, verbunden mit dem Wunsch nach besseren Behandlungsalternativen. Der chronische Charakter der Psoriasis bedingt eine langfristige Behandlung der Patienten. Allerdings wird der Einsatz der verfügbaren Therapeutika für die Langzeittherapie häufig durch Kontraindikationen, Wechselwirkungen, Wirksamkeitsverlust und Nebenwirkungen limitiert. Es besteht daher ein Bedarf für eine neue Therapieoption zur Behandlung der Psoriasis mit guter Wirksamkeit, gutem Sicherheitsprofil und guter Verträglichkeit, die zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten führt.

Damit möchte ich gerne zum Gegenstand der heutigen Anhörung kommen, dem Wirkstoff Apremilast mit dem Handelsnamen Otezla[®]. Apremilast stellt einen für die Psoriasis- und die Psoriasis-Arthritis-Therapie neuartigen Wirkmechanismus der PDE 4-Hemmung dar. Es wirkt gleichermaßen auf das Hautbild der Plaque-Psoriasis wie auch auf das Gelenkgeschehen der Psoriasis-Arthritis. Der Juckreiz wird signifikant gelindert wie auch Schuppungen auf der Haut, insbesondere auch auf der für Cremes schwer zugänglichen Kopfhaut, sowie die besonders sichtbare Nagelbetroffenheit. Bei Patienten mit einer Psoriasis-Arthritis reduziert Apremilast sowohl die Anzahl als auch die Schmerzen der betroffenen Gelenke. Zudem wird die mit der Erkrankung verbundene Hautsymptomatik verbessert.

Zusammenfassend: Apremilast stellt einen neuen immunmodulierenden Wirkmechanismus dar, bietet eine breit wirksame und gut verträgliche Therapieoption gerade im Versorgungskontext dieser chronischen Erkrankungen und vor dem Hintergrund der aktuell noch unbefriedigenden Versorgungssituation. Es ist einfach als Tablette einnehmbar, und sein gutes Sicherheitsprofil erfordert keine regelmäßigen Laborkontrollen.

Damit möchte ich gerne enden. Vielen Dank, Herr Professor Hecken, dass uns die Zeit gegeben wurde, die für uns wichtigen Punkte vorzutragen. Nun freuen wir uns auf Ihre Fragen und die Diskussion mit Ihnen allen. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Dann schaue ich mal in die Runde: Fragen? – Frau Dr. Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank. – Sie haben ja noch einmal die Relevanz des Krankheitsbildes geschildert und gleichzeitig auch dargestellt, dass es schon eine ganze Reihe von Therapieoptionen in diesem Krankheitsgebiet gibt. Unter dieser Voraussetzung ist mir eigentlich unklar, wieso Sie ein Studienprogramm auflegen, das keinerlei vergleichende Evidenz zu den vorhandenen Therapieoptionen generiert, und warum Sie ein Dossier vorlegen, das keinerlei Vergleiche Ihres Wirkstoffs mit den vorhandenen Therapieoptionen ermöglicht. Ihr Studienprogramm hat ja in der zweiten Jahreshälfte 2010 begonnen; da war das AMNOG eigentlich schon ganz klar am Horizont.

Meine Frage ist also: Warum haben wir keine vergleichende Evidenz zu den vorhandenen Therapieoptionen?

Herr Dr. Altmann (Celgene): Vielen Dank für diese Frage zu Anfang. – Auch wenn wir 2010 mit dem Studienprogramm begonnen haben und das AMNOG da schon klar vor der Tür stand, ist natürlich das Design der Studie schon viel älter. Man spricht das ab mit den Zulassungsbehörden, mit der FDA, mit der EMA, um primär zu dem Ziel zu kommen, die Zulassung für die Substanz zu erhalten. Für das Zulassungsverfahren sind jeweils zwei konfirmatorische Studien mit beiden Zulassungsbehörden abgestimmt worden. Es war ein Design gegen Placebo gefordert; das haben wir auch erfüllt und somit in den Schritten der Zulassung belegt. Das war für uns der erste Grund, warum wir diese Studien so designt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Eine ergänzende Frage. Soweit ich weiß und soweit Ihr Dossier das auch darstellt, gibt es aber keine laufenden Studien, die irgendeine vergleichende Evidenz gegen die vorhandenen Therapiealternativen generieren, einmal abgesehen von der einen Studie bei Plaque-Psoriasis gegen Etanercept. Also bei der Psoriasis-Arthritis sehe ich keine Studie, die einen direkten Vergleich zu einer aktiven Therapiealternative vornimmt.

Herr Dr. Altmann (Celgene): Wie Sie gerade schon gesagt haben, haben wir eine dreiarmlige Studie mit einem aktiven Vergleichskomparator Etanercept, der allerdings als zVT ausgeschlossen wurde. Deswegen haben wir bei Psoriasis keine aktiv laufende Studie zu einer der Vergleichssubstanzen. Bei der Psoriasis-Arthritis haben wir drei Studien zu unserem Zulassungsgebiet, haben aber – das stimmt – in dem Studienprogramm keine Studie, die einen aktiven Komparator mit beinhaltet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, noch einmal.

Frau Dr. Wieseler: Dazu ergänzend: Wie sollen denn dann aus Ihrer Sicht Patienten und Ärzte die Entscheidung treffen, welche dieser Therapieoptionen in der individuellen Situation die geeignete ist?

Herr Dr. Altmann (Celgene): Wir haben uns beim Studiendesign auch an die Studiendesigns der Vergleichssubstanzen angelehnt; das heißt, die Studien sind in ihrem großen Design sozusagen vergleichbar mit den Substanzen, die wir in den zVTs haben. Auch diese Substanzen waren alle placebokontrolliert, um den maximalen Unterschied bzw. Effekt herauszuarbeiten. So sehen wir im Moment natürlich die Entscheidung des Arztes immer im Fokus. Das heißt, immer ist es die Entscheidung des Arztes, festzulegen, welches Präparat er nimmt, nachdem nach Label oder nach Zulassungsstatus eine systemische Therapie versagt hat. Für uns ist dabei das Entscheidende: Sobald ein Arzt an eine Substanz in unserem therapeutischen Gebiet denkt, kann er eben auch an Apremilast, an Otezla[®], denken.

Ich glaube, das Entscheidende für uns oder für den Arzt war, dass wir beide Male im Vergleich zu den zVTs auch den positiven Effekt der Substanz dargestellt haben: Wirkung auf Haut signifikant, auch auf schwer zugängliche, schwer zu behandelnde Bereiche wie Nägel und Kopfhaut-Psoriasis. Wir haben in der Psoriasis-Arthritis gezeigt, dass wir den Schmerz signifikant reduzieren können. All das sind also Dinge, die dem Arzt in seiner Therapiehoheit die Möglichkeit geben, bei seiner Entscheidung abzuwägen, was gerade am geeignetsten für den Patienten ist. Da kann er an eine der Vergleichstherapien denken, da kann er an Otezla[®] denken. Es sind, glaube ich, aus diesen Studien heraus immer Möglichkeiten für einen möglichst guten Abstimmungsmodus gegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Müller und dann Herr Mayer.

Frau Dr. Müller: Ich möchte ganz kurz einhaken, weil diese Frage natürlich auch uns beschäftigt hat. Frau Briswalter, Sie hatten ja wirklich sehr nachdrücklich dargestellt, wie das Krankheitsbild ist, was die relevanten Punkte sind, warum man trotz der vielen Therapieoptionen eine weitere braucht. Das sind genau die Dinge, die hier im Rahmen Nutzenbewertung natürlich auch für uns relevant sind, die patientenrelevant sind, vor allem, wie viele Therapieabbrüche es gibt. Sie haben gesagt, wegen schlechter Wirksamkeit oder Safety-Problemen wird viel abgebrochen. Sie haben auf die Lebensqualität hingewiesen, die wir ebenfalls für sehr relevant halten.

Bloß, als Sie jetzt dargelegt haben, warum Sie keine direkte Vergleichsstudie aufgelegt haben, haben Sie im Endeffekt gesagt, es sei nicht notwendig gewesen, für die Zulassungsbehörden sei Placebo

ausreichend gewesen. Aber es hätte ja auch die Möglichkeit gegeben – da haben Sie auf die zu schwierigen methodischen Anforderungen verwiesen –, einen indirekten Vergleich vorzunehmen, um wenigstens näherungsweise sozusagen genau diese relevanten Informationen zu haben. Der Arzt und die Patienten können ja nur dann qualifiziert entscheiden, wenn sie Informationen haben. Da wollte ich noch fragen: Warum sehen Sie beim indirekten Vergleich methodisch – Sie hatten ja auf die Methodik abgehoben – so unüberwindliche Hürden?

Herr Schindler (Celgene): Wieso haben wir keinen indirekten Vergleich gemacht? – Vielleicht ist das Wort Methodik ein bisschen verwirrend; denn prinzipiell kennen wir natürlich die Studien in der Indikation. Wir haben uns diese ja angeschaut und auch die Anforderungen, die an den indirekten Vergleich gestellt werden. Natürlich ist prinzipiell ein indirekter Vergleich von der Methodik und der Statistik her mit den Werten immer rechenbar, aber die Erfahrungen mit indirektem Vergleich hier haben gezeigt: Hinsichtlich der Anforderungen an die notwendige Evidenz – Stichwort: Zulassungskonformität – hatten wir einfach keine Studien gefunden, die es inhaltlich erlauben würden, Populationen zu vergleichen, um zu belastbaren Ergebnissen in einem indirekten Vergleich zu kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Müller? – Nein. Dann Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Sie sagen, die Studien sind per se nicht geeignet für einen indirekten Vergleich. Da wäre es natürlich hilfreich gewesen, wenn Sie das im Dossier dargestellt hätten, sodass wir hätten beurteilen können, ob das tatsächlich der Fall ist. Jetzt ist das für uns schwer zu beurteilen.

Ihr Kollege hat eben gesagt: Na ja, die Ärzte haben ja die placebokontrollierten Studien mit den anderen Präparaten, und jetzt gibt es eine placebokontrollierte Studie zu Apremilast; da können die ja die Ergebnisse vergleichen und eine Entscheidung treffen. – Das heißt, die Ärzte sollen einen naiven indirekten Vergleich vornehmen, und Sie sagen jetzt, für einen methodischen indirekten Vergleich sind die Studien nicht ähnlich genug. Also noch einmal meine Nachfrage: Warum halten Sie die Patientenpopulationen in den placebokontrollierten Studien mit den Komparatoren für nicht geeignet für den indirekten Vergleich?

Herr Schindler (Celgene): Das liegt primär an der Zulassungskonformität, also daran, Studien zu finden, die genau unserer Zulassung entsprechen, sprich: schon vortherapiert. Die meisten Studien haben auch Patienten eingeschlossen, die noch nicht vortherapiert waren, sie hatten mitunter eine andere Dosis, mitunter wurden sie nur in Asien durchgeführt. So gab es verschiedene Gründe, weswegen wir die einzelnen Studien ausgeschlossen haben und eben keinen indirekten Vergleich rechnen konnten.

Frau Dr. Wieseler: In einem Folgeverfahren wäre es, wie gesagt, hilfreich, das auch im Dossier darzustellen, sodass das für den Ausschuss auch beurteilbar ist und gleichzeitig natürlich auch den Patienten und den Ärzten aufgezeigt wird, wo man denn eigentlich aus den Ergebnissen der anderen Studien Komparatoren vergleichen kann und wo nicht. Das ist ja im Grunde genommen Ihr Vorschlag, dass die Ergebnisse der placebokontrollierten Studien gegeneinander abgewogen werden.

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

Herr Dr. Altmann (Celgene): Wenn ich mich da vorhin falsch oder unverständlich ausgedrückt habe, tut es mir leid. Ich wollte nicht vorschlagen, dass die Ärzte einen indirekten Vergleich anhand der Studienergebnisse durchführen sollen, die, wie wir finden, nicht vergleichbar sind. Mein Bestreben war, darzulegen, dass anhand dieser Studien ein Arzt bei seiner Therapieentscheidung für sich die Stär-

ken und die Schwächen eines Präparates in verschiedenen Bereichen erkennen kann und deswegen in einer wirklich individuellen Therapieentscheidung für jeden einzelnen Patienten sehen kann, welches Präparat denn vielleicht aufgrund von welcher Stärke welchen Effekt, den er besonders benötigt, haben könnte. Ich wollte nicht indirekt vergleichen; ich wollte auch nicht vorschlagen, dass ein Arzt einen indirekten Vergleich durchführen soll, sondern ich glaube, alle Studien haben, obwohl sie unserer Meinung nach nicht indirekt vergleichbar sind, doch die Stärken jedes einzelnen Präparates aufgezeigt für verschiedene Behandlungsoptionen, für verschiedene Lebensqualitätsparameter – das wurde ja hier eben angesprochen –, in Form von verschiedenen Effekten auf verschiedene Bereiche der beiden Erkrankungen. Mein Punkt war einzig und allein, zu sagen, dass man die Qualitäten der Präparate erkennen kann und dadurch der Arzt die individuelle Patientenentscheidung treffen kann: Für diesen Patienten mit diesem Krankheitsbild oder dieser Ausprägung ist es wahrscheinlich am besten, ich nehme Präparat X, weil die Studien das und das gezeigt haben, und für einen anderen etwas anderes. – Das war der einzige Punkt, den ich machen wollte.

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

Herr Dr. Mayer: Das wäre ursprünglich auch meine Frage gewesen. Ich möchte da noch einmal nachhaken: So ganz verstehen kann ich das nicht. Sie haben vorhin gesagt, Sie haben sich bei der Zulassung die Vergleichbarkeit gegenüber den anderen Präparaten zu eigen gemacht und letztendlich die Studie so geplant und deswegen keinen Head-to-Head-Vergleich machen wollen. Ich verstehe die Ausgangslage nicht, warum eigentlich dann, wenn Sie ein vergleichbares Design gewählt haben oder wählen wollten, ein indirekter Vergleich retrospektiv nicht möglich ist.

Meine Frage wäre: Wie bzw. auf welcher Grundlage soll letztendlich der einzelne Arzt entscheiden? Der muss ja im Kopf irgendwie Patientenpopulationen vergleichbar machen, um letztendlich dann eine therapeutische Wirksamkeit – von Vorteil, von Nachteil – wiederum irgendwie im Kopf zu vergleichen. Da wäre es, glaube ich, für den Arzt schon einfacher, Sie hätten zumindest einen indirekten Vergleich versucht, der alle Schwächen und Stärken aufgezeigt und auch die Populationsunterschiede entsprechend offensichtlich gemacht hätte. Das hätte es dann wiederum dem Arzt erleichtert, selber zu entscheiden: „Okay, wo sind meine Patienten vergleichbar, wo nicht?“, und er hätte eine entsprechende Einordnung nachvollziehen können. Also so ganz verstehe ich dieses komplette Ablehnen eines indirekten Vergleichs nicht.

Herr Schindler (Celgene): Ich denke, das ist auch in der Historie des Studienprogramms und der Zulassung begründet in dem Sinne, dass wir analog zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien ursprünglich eine größere Patientenpopulation in der Plaque-Psoriasis eingeschlossen hatten, als dann letztendlich zur Zulassung kam. Von daher ist natürlich unsere Zulassungspopulation nicht mehr vergleichbar mit der anderer Studienprogramme.

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

Herr Dr. Behrens (Fraunhofer IME – TMP): Es wurde jetzt ja schon viel darüber gesprochen, was und wie der Arzt entscheiden soll. Ich betreibe gemeinsam mit den Dermatologen an der Uniklinik in Frankfurt eine Spezialsprechstunde für Psoriasis-Arthritis und kann sagen, dass unser Bedarf ist, möglichst viele verschiedene Therapieprinzipien zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis zur Verfügung zu haben. Das hat den ganz einfachen Grund, dass in der Regel der Patient bei Ersterkrankung um die 40 Jahre alt ist und ich ihm sagen muss, er habe jetzt eine chronische Erkrankung, die wahrscheinlich über die nächsten 40 Jahre behandelt werden muss. Wir wissen, dass es unabhängig von der Zahl der Nichtansprecher zu Beginn einer Therapie über die Zeit bei den Therapeutika permanent

Wirkverluste gibt und wir Patienten permanent verlieren. Also die Idee, dass der Patient auf eine Therapie eingestellt wird, auf der er glücklich bleibt, ist illusorisch. Das heißt, wir behandeln die Patienten in der Regel mit 15 verschiedenen Therapien, wir wechseln regelmäßig und kehren auch zu Altem wieder zurück.

Zur Frage, wie der Arzt die Entscheidung treffen kann: Natürlich macht der Arzt auch indirekte Vergleiche. Es gab schon Ende 2014 eine Publikation über die Number needed to Treat für die ACR-20-Response. Als man da in unseren Composite-Index, der zwar für die rheumatoide Arthritis zugelassen und validiert ist, jedoch nicht für die Psoriasis-Arthritis, aber genutzt wird und von jeder Zulassungsbehörde so gesehen wird, geschaut hat, hat man festgestellt: Die Number needed to Treat für die ACR 20 liegt für alle Therapien, die wir haben, irgendwo zwischen zwei und fünf; und da liegt Apremilast genauso drin wie TNF-Blocker wie Ustekinumab. Den indirekten Vergleich machen natürlich die Mediziner, um irgendwie nachzuschauen.

Was man aber aus medizinischer Sicht noch bedenken muss, ist, dass das Krankheitsbild einen sehr heterogenen Phänotypen hat. Wir haben also im Gegensatz vielleicht zu Bluthochdruck oder auch zur rheumatoiden Arthritis ein völlig heterogenes Krankheitsbild, wo sehr wohl der Arzt dann auf Basis der Ausprägung der einzelnen Manifestationen – also: Wie viele Gelenke sind betroffen? Sind eher die Sehnen betroffen? Ist die Daktylitis ein Problem? Hat er viel Haut, hat er wenig Haut? Ist das Achsen skelett betroffen? – die Entscheidung trifft.

Aber, wie gesagt, wichtig für uns ist, dass wir viele Therapieprinzipien über die Zeit haben, damit wir den Patienten in ihrer Krankheitskarriere viele Optionen anbieten können. Es wurde gesagt, wir hätten viele Optionen. Das sehe ich als Behandler anders. Wir fangen mit Methotrexat an; da haben wir eine lausige Evidenz, um es einmal zu sagen, wie es ist. Nach Versagen von Methotrexat oder nach drei Monaten machen wir eine neue Therapie, dann nehmen wir Biologika, die TNF-Blocker IL-12/23 Ustekinumab oder jetzt auch Apremilast; und dann war es das. Es ist nicht so, dass wir jetzt sozusagen an Optionen ersticken. Da würde ich mir doch noch deutlich mehr wünschen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mayer, bitte. Und dann Frau Grell.

Herr Dr. Mayer: Ich möchte gerade noch einmal auf Herrn Behrens antworten. So ganz verstehe ich es nicht. Klar, Sie als Kliniker machen indirekte Vergleiche aufgrund selektiver Kriterien bei ACR 20 oder Ähnlichem, haben aber natürlich letztendlich keine Basis, um wirklich evidenzbasiert Populationen zu vergleichen. Sie haben jetzt nur einen einzigen Parameter. Wäre es dann nicht einfach hilfreich, aus solchen Studien auch Subpopulationen zu identifizieren, die vergleichbar sind, die man vielleicht vergleichbar machen kann, um dann indirekte Vergleiche zu erstellen? Ich denke, es ist bei dieser inhomogenen Datenlage für einen Praktiker extrem schwierig. Sie sind da vielleicht spezialisierter und haben auch mehr Zugriffsmöglichkeiten auf Daten, weil Sie Studien durchführen oder Ähnliches; aber der einzelne Arzt hat ja die Daten nicht, um diese Vergleiche im Kopf machen zu können. Und ein einzelner Parameter wie ACR 20 scheint mir jetzt nicht geeignet, um dann weltweit einen Vergleich von zwei Substanzen machen zu können.

Herr Dr. Behrens (Fraunhofer IME – TMP): Vollkommen richtig. Der ACR 20 spielt im Versorgungsalltag überhaupt keine Rolle. Wenn man eine 20-prozentige Verbesserung von 20 geschwollenen Gelenken hat, wird man trotzdem nicht laufen können; das ist vollkommen klar. Das, was die Zulassungsbehörde fordert, ist für uns im klinischen Alltag nicht relevant. Es ist wichtig, dass wir das gegen Placebo zeigen – das akzeptieren wir so –, es ist aber kein Therapieziel.

Was wir in der Rheumatologie machen, ist ein Treat-to-Target-Approach, das heißt, wir wollen eine gewisse Krankheitsaktivität erreichen, möglichst niedrig, wenn es geht Remission, wenn nicht, haben wir definiert: Minimal Disease Activity. Da gibt es klare Kriterien, wie viele geschwollene Gelenke noch da sein dürfen, wie viel Druckschmerz etc., wie die Haut noch sein darf, wie viele Enthesitiden betroffen sein dürfen. Wenn wir das nicht erreichen, wechseln wir. Ich glaube, das ist der entscheidende Punkt.

Auch die Frage der Auswahl der Therapie hat manchmal ganz pragmatische Aspekte. Wenn Sie einen Patienten haben, der jeden zweiten Monat – in Frankfurt haben wir viele Banker – nach Mumbai fliegt, hilft Ihnen das TB-Screening vor dem TNF-Blocker nicht, weil der alle zwei Monate wieder im Endemiegebiet ist. Also, wenn ich da eine Therapie habe, die zum Beispiel keine TB-Reaktivierung hat, ist das für mich ein Selektionsvorteil, den Sie in einer Studie jedoch nicht abbilden können.

Das Problem mit der Vergleichbarkeit ist, dass die Studien, je später sie laufen, desto osteuropäischer oder südamerikanischer werden. Sie können einfach die Studienpopulationen nicht mehr vergleichen. Also der Psoriasis-Arthritis-Patient, der in der Impact-Studie für Remicade® eingeschlossen wurde, ist nicht derselbe Psoriasis-Arthritis-Patient, der jetzt in die Secukinumab- oder Apremilast-Studie eingeschlossen wird, weil einfach 10, 12 Jahre dazwischenliegen und jetzt andere Voraussetzungen sind und anders behandelt wird. Das macht es so schwierig, Vergleiche zwischen den Populationen zu machen. Es hat sich einfach zu viel verändert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Grell? – Hat sich erledigt. Dann Herr Professor Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (UKE): Herr Hecken, weil Sie vorhin sagten, es sei keine Fachgesellschaft vertreten, kann ich vielleicht noch ergänzen, dass ich mich hier auch als Sprecher der Nationalen Versorgungskonferenz Psoriasis gemeldet habe, die getragen wird von der Fachgesellschaft DDG und dem Berufsverband und der Patientenorganisation im Deutschen Psoriasis Bund.

Das Thema „indirekter Vergleich“ ist in der Tat für die Praxis nicht sonderlich relevant – da will ich Herrn Behrens unterstützen –, weil die Heterogenität der einzelnen Studien so groß ist, dass wir im Grunde eine klinische Entscheidungsfindung zwar unter Kenntnis dieser Studien durchführen, aber nicht basierend auf den inzwischen ja auch für andere Präparate publizierten indirekten Vergleichen. Wir wünschen uns entweder Head-to-Head-Studien oder aussagekräftige Registerdaten.

Speziell zu der Frage, woran wir festmachen, ob Apremilast indiziert ist: Das geschieht in einer komplexeren Entscheidungsfindung, bei der die Patientenorientierung sicher eine große Rolle spielt, die wiederum mit dem Maßzuschnitt als praktische Entscheidung auch nicht aus indirekten Vergleichen hervorgeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen zum Themenkomplex: Wieso keine indirekten Vergleiche? – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht nur als Rückmeldung zu der Diskussion zu den Shifts in den Patientenpopulationen über den Lauf der Zeit: Das ist sicherlich ein Problem, was wir auch in anderen Indikationen sehen, und ich gebe Ihnen vollkommen recht, dass dieser Shift auch in der geografischen Verteilung problematisch ist. Umso notwendiger ist einfach der direkte Vergleich, um für die Patientenpopulationen, so wie sie heute behandelt werden müssen, tatsächlich Informationen für eine vergleichende Therapieauswahl zu bekommen. Da fällt einfach auf, dass in diesem Indikationsgebiet, in dem es Therapiealternativen gibt, tatsächlich keinerlei Daten zur Verfügung stehen.

Herr Dr. Behrens (Fraunhofer IME – TMP): Ja, vollkommen d'accord. Das Problem ist: Wir müssen einfach damit leben, dass Studienpopulationen artifiziell sind und nicht den Versorgungsalltag abbilden. Selbst wenn wir nur Patienten haben, die in Deutschland sind: Jemanden, der die Einschlusskriterien – das sind irgendwie 27 druckschmerzhafte Gelenke und 12 geschwollene Gelenke – erfüllt, finde ich in meiner Praxis nicht mehr. Das ist natürlich klar; das ist aus dieser Situation geboren. Ich meine, es gab eine Studie vom Deutschen Rheuma-Forschungszentrum, in der gezeigt wurde, dass ungefähr zwei Drittel derer, die wir im Alltag mit TNF-Blockern behandeln, niemals im Alltag die Einschlusskriterien für eine klinische Prüfung erfüllen würden. Das ist so, und deswegen, glaube ich, ist das Plädoyer von Herrn Augustin, in den Registern nachzuschauen, die wir ja in Deutschland haben – das RABBIT-Register vom Deutschen Rheuma-Forschungszentrum hier in Berlin oder eben das Register für die Haut von Professor Augustin in Hamburg –, richtig. Die Daten helfen uns dann im Alltag.

Es gibt jetzt Registerdaten vom PSOLAR-Register aus Nordamerika und Nordeuropa über die Adhärenz der verschiedenen Therapien; da ist Apremilast noch nicht dabei, aber Ustekinumab und TNF-Blocker etc. Daraus werden wertvolle Daten generiert, die auf jedem Kongress hochgradig vom Versorger angenommen werden und damit für uns Therapierichtlinien ergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller dazu.

Frau Dr. Müller: Eine ganz kurze Nachfrage dazu. Beide Kliniker haben ja gerade eigentlich klar dargelegt, dass sie eine sehr individuelle Entscheidung treffen, je nachdem, was für einen Patienten sie haben, was für Merkmale er hat. Das heißt, ein Patient, der zum Beispiel Asiat ist, kriegt dann vielleicht, um Ihr Beispiel aus Frankfurt aufzugreifen, ein Medikament, das eher an asiatischen Patienten getestet wurde, weil wir eben sagen – das kam hier auch kurz auf –: „Okay, das ist vielleicht am sichersten“, und ein anderer kriegt ein Medikament, was er oral nehmen kann usw.

Jetzt haben Sie auf die Registerdaten abgehoben. Registerdaten sind sicherlich wertvoll, bloß wir haben genau das Problem, gerade so, wie Sie das geschildert haben, dass die Daten, die man aus den Registern über Therapieabbrüche generiert, noch viel weniger vergleichbar sind, als wenn man eine direkte Studie hätte oder einen gut adjustierten indirekten Vergleich. Es passiert nämlich genau das, was Sie beschrieben haben: Bestimmte Patienten, die bestimmte Charakteristika haben, behandle ich eher mit diesem Präparat und andere mit jenem. Wenn Sie vielleicht noch einmal erläutern oder darauf kurz eingehen würden: Ich kann Ihnen jetzt nicht folgen, warum Registerdaten ausgerechnet das heilen sollten. Den Versuch, dieses Problem zu heilen, macht man ja bei einer randomisierten Studie durch die zufällige Verteilung. Alles, was das nicht hat, hat diese Probleme. Ich kann jetzt wirklich nicht folgen, warum das Register in dem Fall besser geeignet sein sollte.

Herr Dr. Behrens (Fraunhofer IME – TMP): Weil das Register derzeit das einzige ist, das Versorgungsalltagsstrukturen abbildet. Das ist schlicht und ergreifend der Grund. Da haben Sie vollkommen recht.

Es wurde in einem großen Register analysiert, ob die radiografische Progression bei der rheumatoiden Arthritis unter Biologika besser ist als unter anderen konventionellen Therapien. Am Ende kam bei dieser Analyse des Registers heraus: Es war für alle gleich. – Ich habe dem Autor dieser Arbeit, der völlig frustriert war, gesagt: Nein, wir können uns auf die Schulter klopfen, weil offensichtlich wir als Rheumatologen mit dem, was wir gemacht haben, für den Patienten individuell genau das jeweils Richtige herausgesucht haben. Und am Ende kommt der gut raus, der vielleicht nur das konventionelle Basistherapeutikum braucht, und auch der kommt gut raus, der das Biologikum braucht – vollkommen richtig.

Das Problem ist aber, dass Sie in einer Studie aufgrund von anderen Sicherheitsvoraussetzungen niemals die Realität abbilden können; das ist einfach ein Dilemma. Wenn wir wissen wollen, wie eine neue Therapie nach Versagen einer Vortherapie funktioniert, dann ist es gemäß den Studienprotokollen – so sehen die offiziell aus – gefordert, dass die Patienten drei Monate vorher ausgewaschen werden müssen und man die Halbwertszeit des Vormedikaments abwarten muss. Macht keiner; das ist ja nicht die Realität. In der Realität sitzt ein Patient vor mir, der gerade auf Therapie ist und 20 geschwollene Gelenke hat. Wenn ich dann feststelle: „Die Therapie taugt nichts, die setzen wir jetzt erst einmal ab“, wartet keiner drei Monate und fängt erst dann eine neue an. Nein, ich würde in dem akuten Fall sofort eine neue Therapie einsetzen. So sammeln wir im Alltag Erkenntnisse und Evidenzen, und die können wir nur in Registern erfassen. Wir versuchen ja schon, auch im RABBIT, im deutschen Rheuma-Register, durch eine Vergleichskohorte zwischen Biologika und konventionellen Therapien möglichst gute, robuste Daten zu erfassen, damit wir die matchen können etc.

Aber Sie haben natürlich vollkommen recht, dass ein Patient in eine Behandlungsgruppe nur dann hereinkommt, wenn der Arzt individuell entschieden hat: Der kriegt dieses Medikament und nicht das andere. – Aber aus dem Dilemma kommen wir nicht heraus. Wenn wir randomisieren, haben wir eine artifizielle Struktur, und wenn wir nicht randomisieren, haben wir eine individuelle Entscheidung des behandelnden Arztes. Wir können nur danach prüfen, ob diese individuelle Entscheidung richtig war. Wir können nicht prüfen, ob eine andere eine bessere gewesen wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Augustin, zum Register oder allgemein?

Herr Prof. Dr. Augustin (UKE): Genau zu diesem Punkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann Sie.

Herr Prof. Dr. Augustin (UKE): Um nicht missverstanden zu werden: In der klinischen Entscheidung lässt man alle verfügbare Evidenz gelten, und dazu zählen natürlich die randomisierten klinischen Studien als Goldstandard der Wirksamkeitsprüfung, dazu zählen auch indirekte Vergleiche, dazu zählen die Registerdaten. In dieser Gesamtschau ist die klinische Entscheidung zu treffen. Ich wollte eben nur deutlich machen, dass wir mit einem indirekten Vergleich nicht so weit kommen, wie wir es in der therapeutischen Entscheidung müssten. Man muss auch berücksichtigen, dass wir nunmehr sieben, acht Systemtherapeutika und Biologika in der Zulassung haben, von denen Second-Line fünf Präparate inzwischen verfügbar sind. Die alle gegeneinander Head to Head zu testen, ist natürlich sehr aufwändig und praktisch nicht durchführbar. Dann greift wiederum die Einsicht, dass wir mit den Registerdaten eine Handhabe haben, um hier eine Orientierung zu verschaffen – aber nie so konfirmativ wie mit einer RCT, das ist klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mayer, Frau Wieseler, Herr Wenzel.

Herr Dr. Mayer: Also ich bin jetzt schon etwas überrascht und erstaunt, dass Sie Registerdaten über Daten aus klinischen Studien stellen. Gerade die Aussage von Herrn Behrens, dass praktisch die Registerdaten die Versorgung abbilden und man damit irgendwie dieses Matchen hinkriegen könne, ist ja so was von retrospektiv und gebiast. Sie sprachen dann vom Randomisierungsbruch in klinischen Studien, weil die nicht mit der Realität vergleichbar seien. Eben gerade das macht doch eine klinische Studie, dass im Endeffekt in beiden Armen zufallsbedingt dieser Bias ausgeschlossen wird. Bei einem Register suchen Sie sich ja selektiv praktisch die, wie Sie sagen, vergleichbaren Patienten raus, aber das ist ja dann jenseits jeglicher – – Das ist nicht zufällig, sondern da werden letztendlich ganz bewusst Strukturen geschaffen und Patienten selektiert. Ich denke, da muss man graduell überlegen, ob

denn generell so enge Studienkriterien gelten müssen – na klar, es gibt gewisse Safety-Vorgaben – und ob da irgendetwas am Studiendesign grundsätzlich falsch ist. Wenn die Studien komplett aussagegelos sind, so wie Sie sagen, dann verstehe ich nicht, warum Ethikkommissionen solche Zulassungsstudien überhaupt ermöglichen. Dann wäre es ja letztendlich Humbug.

Herr Dr. Behrens (Fraunhofer IME – TMP): Da haben Sie mich falsch verstanden, und ich kläre ein bisschen auf, was ich gemeint habe. Zunächst einmal: Auf die Eingabe Ihrer Kollegin, dass es ja gerade so sein muss, dass für mich der Alltag in der Studie abgebildet wird und deswegen ich diesen indirekten oder direkten Vergleich aus randomisierten klinischen Studien brauche, habe ich erwidert, dass keine der randomisierten klinischen Studien meinen Versorgungsalltag abbilden wird, weil das die Kriterien und das Studiendesign nicht hergeben.

Völlig falsch ist natürlich die Annahme, dass ich denke, dass die Ergebnisse aus randomisierten Studien, was die Evidenzklasse betrifft, unterhalb der Registerdaten anzusiedeln sind; das ist völlig falsch. Aber die Voraussetzung, dass ich eine Therapie im Alltag ansetze, ist natürlich der Beweis gegenüber Placebo in einer randomisierten klinischen Studie. Aber ich dachte, auf der Basis sind wir, dass wir uns einig sind: Das haben wir, und jetzt geht es mir nur um den Vergleich. – Die Frage war ja, ob es mir als Arzt, wenn ich vor dem Patienten sitze, im individuellen Entscheidungsfall hilft, wenn ich einen indirekten Vergleich aus artifiziellen randomisierten Studien habe, die zu unterschiedlichen Jahrzehnten stattgefunden haben. Dazu sage ich: Nein, da helfen mir eher die Registerdaten. – Das wollte ich noch einmal klarstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – So, jetzt habe ich Frau Wieseler, Herrn Wenzel und Herrn Nell. – Bitte schön, Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Zunächst einmal bin ich froh, dass wir uns einig sind, dass RCTs im Vergleich zu Registerdaten eigentlich die aussagekräftigere Information liefern. Dann möchte ich zurückkommen auf Ihren Punkt, dass Sie sagen: Eine RCT kann mir eigentlich meine Frage aus der Praxis nicht beantworten. – Ich glaube schon, dass es ohne Weiteres möglich ist, RCTs zu machen, die genau das tun. Das wäre eine RCT, die eine Fragestellung aus der Praxis bearbeitet, also etwa: Was ist die nächstbeste Möglichkeit für einen Patienten, dessen Therapie versagt hat. – Und dann randomisiere ich auf verschiedene Optionen und behandle natürlich sofort weiter. Ich mache kein Auswaschen und nichts. Das ist nicht notwendig für eine RCT. RCT heißt allein: randomisieren. Das heißt nicht: Einschlusskriterien einschränken. Das heißt nicht: Auswaschen. Das heißt nicht: Begleitmedikation beschränken. All diese Dinge sind nicht notwendig, sondern RCT heißt: Ich randomisiere, um eine Frage eindeutig beantworten zu können. – Wie gesagt, ich denke, solche Studien wären möglich.

Herr Augustin hat zu Recht gesagt: Wir haben verschiedene Therapieoptionen, man kann nicht gegen alle Head-to-Head-Studien machen. – Da könnte ich mir Designs in der Form vorstellen, dass ich Apremilast gegen eine Wahl des Arztes unter allen anderen Therapieoptionen vergleiche. Es gibt auch solche Ideen wie Plattform-Trials, wo man in verschiedene Vergleichsgruppen reinrandomisiert und die Randomisierung immer wieder an die Ergebnisse anpasst. Ich denke, es gibt wissenschaftliche Wege, auch in diesen Situationen, wo wir mehrere Therapieoptionen haben, zu aussagekräftigen Vergleichsdaten zu kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Behrens noch einmal.

Herr Dr. Behrens (Fraunhofer IME – TMP): Unbestritten, aber das wollen die Zulassungsbehörden halt erst einmal nicht. Vollkommen klar, wir machen IRTs im Fraunhofer, eine ganze Masse, um das

zu adressieren. So eine Studie, wie Sie sie gerade beschreiben, würde ich sofort machen, wenn Sie mir das Budget von 3,4 Millionen geben; dann mache ich sie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gut, es geht hier nicht um die Frage, wer was finanziert, sondern wie möglicherweise ein Zusatznutzen gegenüber anderen Produkten oder anderen Wirkstoffen nachgewiesen werden kann. Es geht auch nicht um die Frage, was die Zulassungsbehörde, um die Wirksamkeit zu beurteilen, haben will, sondern, wie man erfolgreich durch so ein Nutzenbewertungsverfahren kommt. Im Augenblick haben wir die Situation – so habe ich es wahrgenommen –, dass wir im Prinzip den Arzt in individueller Therapieentscheidung mit verschiedenen Behandlungsoptionen alleinlassen oder auch weniger alleinlassen – ob er sich alleingelassen fühlt, ist ja dann auch sicher eine artspezifische Einschätzung –, und das ist eben ein bisschen unbefriedigend. Wenn man so eine Reihe von Wirkstoffen hat, wäre es schon hübsch, wenn man die in irgendeiner Form miteinander vergleichen würde.

Wir müssen gleich noch einmal zu Etanercept kommen, weil es eben von verschiedenen Stellungen hier eingeführt worden ist. Ich nehme an, weil da auch einiges im Zulauf ist, was dann möglicherweise von anderen als zVT angesehen werden könnte.

Herr Behrens, Sie hatten sich noch einmal gemeldet. Und dann würde ich gerne in der Rednerliste weitermachen.

Herr Dr. Behrens (Fraunhofer IME – TMP): Ja, vollkommen richtig, wir sind da ein bisschen alleingelassen, aber ich sehe halt keine Möglichkeit, alle unsere klinischen Szenarien in randomisierten Studien abzubilden. Am Schluss haben wir – ich sagte es ja, wir setzen wahrscheinlich 14 verschiedene Therapien ein – das Versagen nach der ersten, dann haben wir das Versagen nach der zweiten. Was machen wir nach dem Versagen nach der dritten? Ich glaube, es ist illusorisch, das alles abbilden zu wollen, was wir im Versorgungsalltag bewältigen müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wenn ich es eben richtig verstanden hatte, hatte Frau Wieseler ja schon Auswege aus der Not gezeichnet. Aber gut, das haben wir, glaube ich, jetzt hinreichend diskutiert. – Herr Wenzel und dann Herr Nell.

Herr Wenzel: Ich hätte eine Frage an die beiden Experten Herrn Behrens und Herrn Augustin, die an uns aus der Patientenschaft herangetragen wurde und vielleicht genau an dieser Stelle gut passt, da Sie ja die individuelle Behandlungsstrategie so in den Vordergrund stellen. Die Frage, die uns gestellt wurde und die wir gerne weiterreichen, lautet: Welchen individuellen Nutzen hat denn dieser neue Wirkstoff, der mit anderen Wirkstoffen nicht erreicht werden könnte?

Herr Prof. Dr. Augustin (UKE): Im Gegensatz zu den anderen Wirkstoffen des Second-Line-Status, also der Anwendung gemäß dem Zulassungstext, wird dieses hier oral gegeben, das heißt als Tablette, ist ein anderes Sicherheitsprofil im Vergleich zu den Biologika postuliert und tatsächlich auch nachgewiesen worden. Es ist in erster Linie dieses „easier of use“, also die Vereinfachung der Anwendung, die von den Patienten, die sie bekommen haben, hoch geschätzt wird.

Zur Frage, wie wir das messen: auf der einen Seite natürlich mit Lebensqualitätsinstrumenten, die ja auch in den Studien drin waren, DLQI, auf der anderen Seite aber auch in Präferenzstudien, die jetzt gerade laufen – auch im Register machen wir das –, um festzustellen, wer als Patient welche Präferenz hat. Ich kann Ihnen sagen, dass unter den jetzt im Second-Line-Status zugelassenen Medikamenten – das sind vier Biologika und Apremilast – jedes von einer bestimmten Untergruppe von Patienten bevorzugt wird. Wir haben keine Leitlinie, keinen Standard, der vorgibt, dass eines dieser den

anderen vorzuziehen sei, sondern es ist eine freie Entscheidung, was ich auch sehr gut finde. In der informierten Entscheidung des Patienten findet sich für alles in jeweiligen Patientengruppen eine Präferenz. Ich glaube, das ist ein hinreichendes Argument.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wenzel, beantwortet das Ihre Frage?

Herr Wenzel: Ja. – Habe ich das richtig verstanden, dass es sozusagen vom medizinischen Nutzen her eigentlich keinen Unterschied gibt zu den bestehenden Wirkstoffen, sondern nur in der Präferenz der Patienten?

Herr Prof. Dr. Augustin (UKE): Ja, wobei für mich das ein Nutzen ist. Wenn ein Patient eine höhere Präferenz hat für ein bestimmtes Präparat, dann ist für ihn ein Mehrnutzen gegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Nell, Frau Müller und Herr Mayer.

(Herr Dr. Mayer: Dazu hätte ich gerne etwas gesagt!)

– Ja, dann machen Sie es sofort.

Herr Dr. Mayer: Ich wollte nur ganz kurz Herrn Behrens fragen, auf welcher Grundlage der Patient eine informierte Entscheidung aufgrund dieser aktuell gerade umfänglich geschilderten Sachverhalte treffen soll. Könnten Sie mir das bitte genauer erklären?

Herr Dr. Behrens (Fraunhofer IME – TMP): Wir haben das Modell der Shared Decision, die wir derzeit mit den Patienten fahren, weil wir ja wissen, dass nur bei einer gemeinschaftlichen Entscheidung die Therapieadhärenz, die wir ja uns wünschen, hoch ist, und zwar auf der Basis folgender Kriterien:

Erstens. Der Patient wird informiert entsprechend seines individuellen Phänotyps, welche Evidenzlagen für die Response, für die individuellen Therapien, für die jeweiligen Manifestationen vorliegen. Das heißt, da spielen – das haben wir vorhin schon diskutiert – nicht nur die primären Endpunkte aus irgendwelchen Studien eine Rolle, sondern sehr wohl auch die sekundären, an die gerade ja die verschiedenen Phänotypen adressieren.

Zweitens wird – und das ist ein häufiger Punkt – über die Sicherheit diskutiert, jetzt in diesem Falle die Frage: „Chronische oder latente Infektionen?“, und über die Frage der Anwenderfreundlichkeit – das ist das, was Professor Augustin eben adressiert hat; aber es gilt genauso auch für andere Substanzen –, also ob orale Therapie, wie viele Injektionsintervalle, ob es i.v. sein soll. Diese Informationen werden so vor der individuellen Situation dargeboten.

Natürlich werden wir das genauso vor dem Hintergrund des individuellen Sicherheitsrisikos machen. Wenn Sie einen Patienten haben mit einer chronischen COPD, mit rezidivierenden pulmonalen Effekten, werden Sie ein ganz anderes Anforderungsprofil für diesen individuellen Patienten abbilden wollen, als wenn Sie einen Patienten haben, der 24 Jahre alt und Sportler ist. Auf dieser Basis erfolgt die Diskussion mit dem Patienten über die ideale individuelle Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler dazu.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte noch einmal auf die Präferenzmessung zurückkommen. Bei diesen Untersuchungen ist es ja ganz wichtig, dass der Patient diese Präferenz auf einem gewissen Informationsstand auch tatsächlich ausdrücken kann. Ich denke, primär möchte der Patient natürlich wissen, wenn er eine Präferenz für eine bestimmte Therapie, zum Beispiel eine, die oral angeboten wird, ausdrücken soll, ob die denn tatsächlich die gleiche Wirkung auf die Erkrankung hat. Das können wir

nicht sagen, weil wir keine vergleichenden Studien haben. Deshalb ist für mich auch fraglich, welche Aussagekraft diese Präferenzstudien haben. Wenn ich dem Patienten sage: „Möchtest du lieber eine Injektion bekommen oder ein orales Präparat?“, dann wird die Frage doch erst unter der Voraussetzung relevant, dass die gleich gut sind. Das weiß ich aber nicht, weil wir dafür keine Daten haben. Oder ich muss abwägen können, also: Wie viel schlechtere Wirkung würde ich denn in Kauf nehmen, um dafür eine orale Applikation zu haben? – Ich weiß nicht, wie aussagekräftig so eine Präferenzstudie sein soll, wenn ich diese Informationen dem Patienten nicht zur Verfügung stellen kann.

Herr Prof. Dr. Augustin (UKE): Zu Teilen gebe ich Ihnen recht, weil mit einem höheren Maß an Wissen darüber, was wie wirkt, wir es natürlich leichter haben, und da sind ja durchaus Lücken vorhanden.

Zu den Präferenzen möchte ich noch einmal sagen, dass wir schon sehr lange, fast ein Jahrzehnt, an den Präferenzen bei Psoriasis forschen und sie auch in der Praxis einsetzen. Wir haben mit Tausenden von Patienten zusammen eine Systematik der Patientennutzen-Erhebung entwickelt, bei der wir 25 Kernnutzen identifiziert haben. Dazu zählt natürlich on top ganz oben der Wunsch, schnell eine Heilung an der Haut zu haben, aber dann kommen als Punkte schon: weniger Juckreiz, weniger Schmerzen, besseres Sozialleben, usw. All das muss ich Ihnen gar nicht aufzählen. Das Maß an aus Patientensicht wichtigen Ergebnissen der Therapie ist jedenfalls sehr breit. Eine Facette davon, allerdings auch eine wichtige, ist die unmittelbare Wirkung an der Haut. In der ärztlichen Entscheidung zusammen mit dem Patienten kommt es darauf an, hier das Maßgeschneiderte zu finden. Das hört sich vielleicht zu personalisiert an, aber so findet das tatsächlich in der Praxis statt.

Zur Frage, wie man einen Patienten beraten kann, wenn wir nicht Head-to-Head-Studien haben: eben mit der Unsicherheit, die dabei ist, indem wir sagen, dass es zwar keine direkten Vergleiche gibt, aber wir aus den Studiendaten der einen Studie das und aus denen der anderen jenes wissen. Das wird, wenn auch als unscharfes Bild, vermittelt, und der Patient entscheidet mit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn nun der wesentliche Indikator das Therapieergebnis ist, Sie aber sagen, dass es keine direkt vergleichenden Daten gibt, nur Studiendaten, und, wie ich eben von Sachverständigen gehört habe, Studiendaten für ältere Produkte teilweise schon 10, 12, 13 Jahre alt sind und damit keine Vergleichbarkeit mehr gegeben ist, dann wird das für mich doch ein Stück weit relativ, sage ich an der Stelle, ohne damit eine Wertung verbinden zu wollen. – Wir haben jetzt Herrn Nell und Frau Müller.

Herr Dr. Nell: Eine kurze Nachfrage bzw. Anmerkung. Seit kurzem ist ja Secukinumab auf dem Markt. Secukinumab ist nicht Gegenstand dieser Anhörung, das weiß ich; das kommt noch. Aber meines Wissens wurde Secukinumab doch in einem direkten Vergleich mit Ustekinumab verglichen. Also scheint es ja möglich zu sein, direkt vergleichende Studien zu machen. Ich habe mich damit noch nicht beschäftigt; das Gremium wird sich damit ja noch beschäftigen. Das heißt, da kann man jetzt nichts sagen, aber es ist anscheinend zumindest möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte sich zum Wettbewerber äußern? – Herr Altmann.

Herr Dr. Altmann (Celgene): Ja, das stimmt. Also diese Studie gibt es. Vielleicht kann man aber – wie gesagt, in der Bewertung hier geht es nicht um Secukinumab – einwerfen, dass diese Head-to-Head-Studie, die durchgeführt wurde, dazu geführt hat, dass es ein First-Line-Label von der EMA gab, eine Zulassung im Erstlinienbereich, während für Apremilast das Nichtvorhandensein einer Head-to-Head-Studie gegenüber welcher Substanz auch immer zu einem Second-Line-Label geführt

hat. Das war die Aussage, die getroffen wurde, dass das Vorhandensein einer solchen Studie auch im Zulassungsstatus abgebildet wurde, und wir bei Secukinumab nun den ersten Antikörper haben, der laut Zulassungsstatus in einer First-Line-Indikation eingesetzt werden darf, und Apremilast eben nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Man darf darüber reden, weil es in Amerika zugelassen ist. Also wir verraten jetzt keine Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich wollte eigentlich auf ein anderes Thema umschwenken, weil wir immer noch eine Frage zur zVT haben. Es geht um Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie; die Firma Lilly ist heute nicht hier, okay, aber der vfa. Da gab es ja immerhin bei der Plaque-Psoriasis einen Arm mit einem aktiven Komparator, und da stellt sich die Frage, ob man den hätte berücksichtigen müssen. Da gab es ja Kritik. Wir haben das sehr genau geprüft und werden jetzt natürlich noch einmal prüfen, ob da wirklich eine Gleichwertigkeit der TNF-alpha-Inhibitoren vorliegt. Wir haben es bisher, wie gesagt, aufgrund der Prüfung der Evidenz so gesehen, dass Etanercept doch deutlich schwächer ist. Weil es ja Kritik an der Entscheidung gab, ist jetzt die Frage, ob es da vielleicht neue Evidenz gibt, ganz aktuelle – wir prüfen das ja, wie gesagt, entsprechend noch einmal; vielleicht könnten Sie uns da weiterhelfen könnten –, die jetzt wirklich die Gleichwertigkeit von Etanercept zeigt. Eigentlich ist die Frage an die Firma Lilly gerichtet, aber da die nicht da sind – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Medac hat aber auch gesagt, zVT für beide Anwendungsgebiete entspricht nicht den aktuellen Erkenntnissen, und dann hatte vfa das aufgegriffen. Wer möchte etwas dazu sagen? – Ja, bitte schön, Herr Rasch.

Herr Dr. Rasch (vfa): Wie schon ausführlich in unserer Stellungnahme dargestellt, sehen wir insbesondere im Bereich der Plaque-Psoriasis diesen Sachverhalt. Die Zulassung ist nun einmal für alle vier Biologics gegeben. Wir sehen auch aus der Anwendung im Versorgungsalltag, dass alle vier Alternativen eingesetzt werden. Genau das, was Sie gerade geschildert haben, dass Sie aus der verfügbaren Evidenz sicher ableiten konnten, dass Etanercept deutlich weniger wirksam zu sein scheint als die anderen Biologics, konnten wir aus der zur Verfügung gestellten Recherche des G-BA in keiner Weise erkennen. Der einzige Hinweis, den man dort dazu sieht, ist der Grad der Konsensfindung bei der deutschen Leitlinie. Wenn das sozusagen das entscheidende Kriterium war, das zu dieser Formulierung geführt hat, dann ist das eine Information, die wir gerne mitnehmen für die zukünftigen Festlegungen; aber, wie gesagt, wir sehen aus den zur Verfügung gestellten Daten, die zu dieser Festlegung geführt haben, keinerlei Hinweise, die zwingend dazu führen müssten, dass Enbrel® als eine nicht zweckmäßige Therapie in diesem Medikationsgebiet zu sehen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe da gerade heftiges Nicken bei Herrn Dr. Behrens und Herrn Bahr gesehen. Ist das richtig? Wer nickt, der hat verloren und muss sich dann auch zu Wort melden. – Bitte schön.

Herr Bahr (medac): Ja, wir haben die Information des Gemeinsamen Bundesausschuss auch gelesen. Etanercept ist zugelassen; der Wirkstoff ist Bestandteil der Behandlungsleitlinien. Aus den sehr umfangreichen Informationen war uns nicht ersichtlich, warum er nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen wird.

Herr Dr. Behrens (Fraunhofer IME – TMP): Ich glaube, man muss hier die Indikationen Psoriasis-Arthritis und Psoriasis ein wenig unterscheiden. Und ich kann sagen, für die Psoriasis-Arthritis haben wir keine Daten, dass sich die TNF-Blocker in ihrer Wirkstärke unterscheiden.

Frau Dr. Müller: Da ist das als zVT mitbenannt, aber da haben wir keinen Vergleich; insofern hier nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann fehlt jetzt der zweite Teil. – Herr Behrens, wenn es hier keinen Unterschied gibt, müsste es folgerichtig bei dem anderen Anwendungsgebiet einen geben.

Herr Dr. Behrens (Fraunhofer IME – TMP): Ich bin kein Dermatologe und gebe den Fall an Herrn Augustin weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (UKE): In der Tat ist Etanercept unter den vier Biologika, die bei der Plaque-Psoriasis zugelassen sind, dasjenige, was in allen Studien die geringste Ansprechrate aufweist. Das ist natürlich ein Fluidum. Und ob jetzt 50 auf 65 oder 70 Prozent Unterschied – PASI 75 – hinreichender Grund ist, es nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie zu betrachten, das stelle ich Ihnen anheim. Aber es ist in der Tat das schwächste von den vier zugelassenen Präparaten bei Plaque-Psoriasis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar, nur darum geht es ja. Danke schön. – Weitere Fragen zur zVT? – Ja, bitte schön, Herr Rasch.

Herr Dr. Rasch (vfa): Direkt dazu. Das war ja als Kommentierung in dem Dokument, das vom G-BA veröffentlicht wurde, auch enthalten, was unter Umständen sozusagen darauf hindeuten könnte. Wenn wir hier schon auf Basis der zur Verfügung stehenden Evidenz entscheiden, so muss man sagen, dass zu dieser Entscheidung letztlich nur qualitative nichtadjustierte indirekte Vergleiche seitens des G-BA geführt haben könnten, was für uns natürlich eine neue Entscheidungsbasis wäre. Abgesehen davon, einfach nur in die Zukunft gedacht: Wir haben es demnächst mit der Nutzenbewertung Secukinumab zu tun. Da wird es unter anderem auch direkte vergleichende Daten zu Enbrel® geben. Es entzieht sich meinem persönlichen Verständnis, warum dann diese direkt vergleichenden Daten in diesem Verfahren völlig irrelevant wären, wenn diese zVT auch für Secukinumab gelten würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Das hatten wir uns schon gedacht, dass es da künftig noch direkt vergleichende Studien gebe. Deswegen haben wir das hier auch noch einmal angesprochen.

Weitere Fragen zur zVT? – Nein. Körpergewicht 85 Kilo? – Frau Briswalter.

Frau Briswalter (Celgene): Ich würde gerne noch einen Kommentar zum Thema der Vergleichbarkeit machen. Natürlich gibt es keine direkt vergleichenden Studien, das ist bedauerlich, aber nichtsdestotrotz sehen wir, wie ich eingangs sagte, einen bedeutsamen Nutzen bei unserer Substanz. Wie wir von den Ärzten gehört haben, gibt es doch nicht so viele Therapieoptionen. Es ist eine chronische Erkrankung, die Patienten brauchen über Jahrzehnte hinweg eine Therapie. Es gibt Daten in der Literatur, die zeigen, dass einige Patienten in unserem Indikationsbereich, also Psoriasis mittelschwer bis schwer oder aktive Psoriasis-Arthritis, nicht adäquat – und damit meine ich: leitliniengerecht – behandelt werden. Das zeigen auch die Krankenkassendaten, die wir für die Darstellung der Epidemiologie bzw. der Herleitung der Zielpopulation herangezogen haben. Das heißt, es gibt Patienten, die aktuell nicht leitliniengerecht behandelt werden. Es gibt Patienten, die sagen: Wir waren schon seit einem Jahr nicht mehr beim Arzt, weil wir der Meinung sind, der Arzt hat keine weitere Therapieoption; das

bringt nichts. – Sie fühlen sich sozusagen austherapiert. Und aus dem Grund, denke ich, ist es einfach wertvoll, eine weitere Substanz zur Verfügung zu haben.

Darüber hinaus dazu, dass es oral ist: Natürlich ist es für den Patienten angenehm, es einzunehmen; es bringt für ihn kein Problem der Kühlung, wie Herr Dr. Behrens gerade erwähnte. Die Substanz wirkt sowohl auf die Haut als auch auf das Gelenkgeschehen. Das hat aus meiner Sicht den Vorteil – die Psoriasis-Arthritis ist ja häufig unentdeckt; sie wird also nicht immer rechtzeitig diagnostiziert –, dass mit der Gabe von Apremilast, wenn bei einem Patienten eine Hautsymptomatik beim Dermatologen diagnostiziert wird, gleichzeitig auch das arthritische Geschehen mit behandelt wird – unbewusst, sage ich mal. Außerdem können Sie Apremilast gerade im Bereich der Psoriasis-Arthritis als Monotherapie geben, was bei den zweckmäßigen Vergleichstherapien nicht immer gegeben ist, denn da ist es häufig so, dass Sie MTX als Kombinationspartner dazugeben müssen. MTX ist von seinen Nebenwirkungen, sagen wir mal, nicht sehr gut verträglich. Es sind in Kombination mit MTX viele Laborkontrollen sowohl vor der Behandlung als auch während der Behandlung notwendig. Aber auch für die Biologika müssen Sie vorher ein Screening machen auf Tuberkulose und, wie Dr. Behrens sagte, auf Hepatitis A, B, C. Das sind natürlich auch noch einmal Faktoren, sowohl für den Patienten, aber auch aus Arztsicht und aus der Kostenperspektive betrachtet.

Vielleicht können wir da die Überleitung zu den indikationsspezifischen Körpergewichten machen, die ja auch Auswirkungen auf die Kosten haben, oder eben auch zur Induktions- oder Haltungsphase, die ich eingangs erwähnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Damit jetzt Überleitung zu den Kosten bzw. dem zugrundeliegenden Parameter Körpergewicht. Da haben wir die Stellungnahme, die wir natürlich prüfen müssen. Gibt es dazu noch Fragen? – Keine.

Dann hatten wir noch den Einwand, den Herr Behrens gebracht hatte, dass kein Screening auf latente Tuberkulose erforderlich ist; das haben wir auch zur Kenntnis genommen.

Dann gab es noch Hinweise auf die Dosierung von MTX in Kombination mit Biologika: in der Regel einmal 15 mg, Maximaldosierung bis 30 mg keine klinische Praxis. Sinnvolle Dosierung, so der Einwand, läge im Bereich von 10 bis 20 mg einmal pro Woche. Haben wir dazu noch Fragebedarf? – Sehe ich nicht. Weitere Fragen? – Sehe ich auch nicht.

Dann würde ich den Stellungnehmern, sofern sie es wünschen, noch einmal die Möglichkeit geben, zusammenfassend das zu bewerten, was sich jetzt hier in der letzten Stunde vollzogen hat, zunächst natürlich dem hier in Rede stehenden pharmazeutischen Unternehmer. Falls aber jemand der anderen Stellungnehmer, der sich bislang noch nicht gemeldet hat, noch etwas zu Protokoll geben möchte, ist er natürlich auch ganz herzlich eingeladen. – Frau Briswalter, bitte schön.

Frau Briswalter (Celgene): Herr Vorsitzender, dürfte ich noch einen Kommentar machen, bevor ich zu meinem Schlusswort komme?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie dürfen alles. Machen Sie!

Frau Briswalter (Celgene): Prima. – Ich würde gerne den Punkt mit den indikationsspezifischen Körpergewichten noch einmal aufgreifen, weil uns das wichtig ist. Wir haben in unseren Studien gezeigt, dass das Körpergewicht eines Psoriasis-Patienten deutlich höher liegt als das Gewicht eines normalen deutschen Bürgers. Gemäß den Mikrozensus-Daten lag das ungefähr bei 76 Kilo, in unseren Studien haben wir gezeigt, dass es zwischen 80 und auch über 90 Kilo lag. Und auch das Pso-Best-Register von Herrn Professor Augustin, was meines Wissens von 600 dermatologischen Praxen

gefüttert wird, legt ein Patientengewicht von ungefähr 85 Kilo dar; es liegt also wirklich weit über dem von normalen deutschen Bürgern. Wenn wir das Ziel haben, die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien hier sachgerecht und praxisnah abzubilden, dann ist es, wie ich finde, von Bedeutung, auch dieses Gewicht zu berücksichtigen. Das ist das eine.

Der andere Punkt, der mir noch wichtig wäre, wäre die Berücksichtigung der Induktion, die ja bei unseren zweckmäßigen Vergleichstherapien gegeben ist. Wir hatten die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien nun auch für Apremilast auf Basis des ersten Jahres abgebildet. Es war unser Verständnis, die Kosten müssten auf ein Jahr dargelegt werden; und das haben wir getan. Da sind die Induktionsphasen mit drin, die nicht unwesentlich sind, weil sie einerseits am Anfang eine höhere Dosierung haben, andererseits aber auch häufige Therapiewechsel haben. Ich denke, das ist auch aus dem hervorgegangen, was Herr Professor Behrens sagte, nämlich dass die Patienten nicht sehr lange auf einer Therapie bleiben können. Wir sehen aus den Daten, dass die Patienten häufig nach einem Jahr wechseln müssen. Das heißt, diese Induktionsphase kommt immer wieder. Es gibt einen Wirksamkeitsverlust der Biologika durch Antikörperbildung; das heißt, es kommt dann häufig auch zu Dosissteigerungen. Somit wäre es aus meiner Sicht nicht sachgerecht, wenn man diese Induktionsdosierungen nicht berücksichtigt. Und deswegen war unser Vorschlag auch in der Stellungnahme, dass man die Kosten für das erste Jahr also inklusive der Induktion darstellt und von mir aus auch für das zweite Jahr, wenn man davon ausgeht, ein Patient bleibt konstant auf dem Arzneimittel, wo dann die Kosten der zVTs geringer sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diesen klarstellenden Hinweis. – Aus dem Umstand, dass keine Fragen zu bestimmten Punkten gestellt werden, dürfen Sie nicht den Rückschluss ziehen, dass das niemanden interessieren würde. Vielmehr ist man vielleicht in dem einen oder anderen Punkt durch die Stellungnahmen so überzeugt oder so klar gefüttert worden, dass man sagt: Okay, wir haben uns hier unsere Meinung gebildet. – Aber das kann ich an der Stelle natürlich nicht sagen, weil wir uns unsere Meinung erst nach dieser Anhörung bilden werden. – So, Schlusswort bitte.

Frau Briswalter (Celgene): Ja, danke schön. – Ich möchte gerne noch einmal zusammenfassen. Apremilast stellt für uns einen neuen immunmodulierenden Wirkmechanismus dar. Es bietet eine breite, wirksame und gut verträgliche Therapieoption gerade im Versorgungskontext dieser chronischen Erkrankung und vor dem Hintergrund der aktuell noch unbefriedigenden Versorgungssituation, wie erwähnt. Es ist einfach als Tablette einnehmbar, und sein gutes Sicherheitsprofil erfordert keine regelmäßigen Laborkontrollen.

Damit möchte ich auch schon gerne enden. Vielen Dank, Herr Professor Hecken, dass Sie uns die Zeit gegeben haben, die für uns wichtigen Punkte noch einmal zusammenzufassen. Vielen Dank für Ihre Fragen und die durchaus sehr anregende Diskussion. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an alle, die an dieser Anhörung teilgenommen haben, für die auch aus unserer Sicht sehr spannende Diskussion. Wir werden das jetzt zu werten und zu gewichten haben und werden dann in wenigen Wochen zu einem Ergebnis der Prüfung kommen.

Danke, dass Sie da waren. Schönen Resttag trotz des schlechten Wetters!

Schluss der Anhörung: 11.12 Uhr