

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Secukinumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. Oktober 2015
von 12.22 Uhr bis 13.25 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Güttner

Herr Dr. Kress

Herr Dr. Melzer

Herr Dr. Wasmuth

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

Frau Schmitz (nicht anwesend)

Frau Dr. Schwarz (nicht anwesend)

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Deutschland GmbH:**

Herr Leverkus

Frau Dr. Schwanke

Angemeldeter Teilnehmer für den **Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD):**

Herr Dr. Strömer

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Biogen GmbH:**

Frau Mraz

Frau Ruf

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Almirall Hermal GmbH:**

Frau Dr. Alvarez-Ossorio

Frau Dr. Sickold

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

Frau Wilbertz

Herr Dr. Dr. Storim

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH:**

Herr Schindler

Frau Finkler

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:**

Herr Bahr

Herr Dr. Erdmann

Angemeldeter **Facharzt für Haut- und Geschlechtskrankheiten am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck:**

Herr Prof. Dr. Thaci

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

Herr Prof. Dr. Huss-Marp

Frau Glogger

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG):**

Herr Prof. Dr. Augustin

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

Herr Dr. Rasch

Frau Vitzthum

Beginn der Anhörung: 12.22 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Rahmen des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung von Cosentyx. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. August 2015, zu der eine Reihe von Stellungnahmen eingegangen sind, und zwar von Novartis, von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, vom Berufsverband Deutscher Dermatologen, vom vfa, von medac, vom Exzellenzzentrum Entzündungsmedizin Lübeck, vom Universitätsklinikum Essen, von der Universitätshautklinik Marburg, von dem Psoriasis-Praxisnetz Süd-West e. V., vom Dermatologikum Hamburg, von Pfizer, von UCB, von Biogen, von Almirall Hermal, von MSD, von Janssen, von Celgene und von AbbVie.

Wir haben heute eine ganze Reihe von Gästen bei dieser Anhörung, die ich begrüßen muss, um die Anwesenheit im Protokoll zu dokumentieren. Von Novartis sind Herr Güttner, Herr Dr. Kress, Herr Dr. Melzer und Herr Dr. Wasmuth anwesend, von Pfizer Herr Leverkus und Frau Dr. Schwanke, Herr Dr. Strömer als Präsident des Berufsverbands der Deutschen Dermatologen, Frau Mraz und Frau Ruf von Biogen, Frau Dr. Alvarez-Ossorio und Frau Dr. Sickold von Almirall, Frau Wilbertz und Herr Dr. Dr. Storim von Janssen, Herr Schindler und Frau Finkler von Celgene, Herr Bahr und Herr Dr. Erdmann von medac, Herr Professor Dr. Thaci vom Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck, Herr Professor Dr. Huss-Marp und Frau Glogger von AbbVie, Herr Professor Dr. Augustin von der DDG sowie Herr Dr. Rasch und Frau Vitzthum vom vfa. Ist noch jemand hier, der nicht aufgerufen wurde? – Nein. Dann können wir die Anwesenheit so protokollieren.

Wir führen heute wie üblich Wortprotokoll. Insofern meine ganz herzliche Bitte: Wenn Sie sich gleich einlassen, bitte Namen und entsendendes Unternehmen bzw. entsendende Institution angeben.

Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort gebe, um kurz auf die Dossierbewertung einzugehen und vielleicht noch etwas zu den in der vergangenen Woche nachgereichten Daten zu sagen, die wir hier zur Kenntnis genommen haben, spreche ich zwei Punkte an, die für mich wichtig wären. In der Nutzenbewertung wird ausschließlich die komplette Hautremission als patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt eingeschlossen. Mich würde interessieren, wie die Kliniker diese Abgrenzung einschätzen. Ein Kritikpunkt des IQWiG ist die Studiendauer von unter 24 Wochen der vorgelegten Studien für den indirekten Vergleich. Nach diesem Kritikpunkt liegen keine verwertbaren Daten für die Lebensqualität aus dem direkten Vergleich vor. Da es sich jedoch um eine laufende Studie handelt, stellt sich für mich die Frage, ob diese zum jetzigen Zeitpunkt vorliegen bzw. noch nachgereicht werden können. Dann noch eine Fragestellung zur zVT: Die zVT für die Subpopulation A erscheint für einige Stellungnehmer nicht plausibel. Nur Fumaderm hat eine Zulassung für die gesamte Subpopulation. MTX und Ciclosporin haben nur eine Zulassung für die schwersten Formen. Hierüber müssen wir, glaube ich, auch noch diskutieren.

Zunächst einmal erhält der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte darzustellen. Vielleicht können Sie ein paar Takte zu dem einflechten, was in der vergangenen Woche an Daten nachgekommen ist. Herr Kress, bitte schön.

Herr Dr. Kress (Novartis): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung zur heutigen Anhörung und die Möglichkeit, zum Thema Secukinumab noch einmal Stellung zu nehmen. Ich möchte uns gerne vorstellen. Herr Güttner ist für die Themen da, die etwas mit Statistik zu tun haben, Herr Melzer für die medizinischen Themen, Herr Wasmuth für gesundheitsökonomische Themen, und ich leite den Bereich Market Access.

Zu Beginn möchte ich unsere vier wesentlichen Punkte zur Bewertung des Dossiers noch einmal adressieren, bevor ich ausführlich auf die Daten eingehe, wie Sie es gerade angesprochen haben, die zum Zeitpunkt des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens noch nicht vorlagen, aus unserer Sicht für dieses Verfahren jedoch sehr relevant sind.

Folgende vier Themen möchte ich gerne ansprechen: als Erstes die enge Abstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss auf die Nutzenbewertung, dann die Patientenrelevanz von verschiedenen PASI-Operationalisierungen, insbesondere der PASI-75- und der PASI-90-Response, als dritten Punkt die Anerkennung einer Response von mindestens PASI 50 als patientenrelevanter Endpunkt, wie der G-BA uns beraten hat, und viertens die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen der PASI-100-Response, die für die Stellungnahme neu durchgeführt wurden. Zudem möchten wir heute die zusätzlichen Langzeitdaten der CLEAR-Studie einbringen, die wir Ihnen vorab übermittelt haben, woraus sich der fünfte Diskussionspunkt ergibt, die Vorstellung der 52-Wochen-Daten der CLEAR-Studie gegen Ustekinumab zu verschiedenen patientenrelevanten Endpunkten aus den Dimensionen Morbidität und Lebensqualität, die die Beurteilung der Langzeiteffekte von Secukinumab ermöglichen.

Zum ersten Punkt, nämlich der Abstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss in Vorbereitung auf die Nutzenbewertung, möchte ich sagen: In insgesamt vier Beratungsgesprächen wurden wir vom Gemeinsamen Bundesausschuss beraten, unter anderem zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, zum Zeitpunkt der Studiauswertung, zur Abgrenzung von Subpopulationen und zu patientenrelevanten Endpunkten. Novartis hat natürlich grundsätzlich das Ziel, die Anforderungen des G-BA entsprechend umzusetzen. Die europäische Zulassungsbehörde hat Anfang dieses Jahres entschieden, Secukinumab aufgrund der überzeugenden Wirksamkeit und Sicherheit eine Zulassung als Erstlinientherapie zuzusprechen. Nach Bekanntwerden dieser Entscheidung hat Novartis nach Beratung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss alles unternommen, um auch in der nun hinzugekommenen Subpopulation A, also Patienten, die noch nicht mit einer systemischen Therapie vorbehandelt waren, schnellstmöglich direkt vergleichende Evidenz zu generieren. Dazu haben wir die PRIME-Studie gestartet, eben gegen Fumaderm, eine Vergleichstherapie. Das haben Sie vorhin angesprochen. Der erste Patient wurde Mitte April eingeschlossen. Die weitere Rekrutierung der Studie läuft momentan.

Um im Dossier die derzeit bestverfügbare Evidenz abbilden zu können, hat Novartis einen indirekten Vergleich gegen Methotrexat vorgelegt. Wir sind zwar in Bezug auf Subpopulation A etwas anderer Auffassung als das IQWiG, das den indirekten Vergleich nicht anerkannt hat, wollen dies aber heute nicht weiter thematisieren. Sobald die direkt vergleichenden Daten der PRIME-Studie vorliegen, werden wir diese zur Neubewertung vorlegen.

Im jetzigen Verfahren steht die Subpopulation A daher aus unserer Sicht nicht im Fokus der heutigen Anhörung.

Für die Subpopulation B wurde die CLEAR-Studie, die Secukinumab mit der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab direkt vergleicht, an die besonderen Anforderungen der frühen Nutzenbewertung angepasst, wie zum Beispiel zusätzliche Abfragen in dem eCRF und eine zusätzliche Auswertung in Woche 24.

Da Novartis die erforderlichen Änderungen umgehend in die CLEAR-Studie implementiert und die Analysen wie vom G-BA angeregt durchgeführt hat, enthält das vorliegende Dossier nach unserer Auffassung daher Daten, die den Zusatznutzen von Secukinumab in Übereinstimmung mit den Anforderungen des G-BA belegen.

Zum zweiten Punkt, der Patientenrelevanz der PASI-75- und PASI-90-Response, möchte ich sagen, dass der Psoriasis Area Severity Index, abgekürzt PASI, ein Maß für die Krankheitsaktivität bei Pso-

riasis ist. Zum Beispiel bedeutet eine PASI-90-Response eine mindestens 90-prozentige Verbesserung des PASI, das heißt 90 bis einschließlich 100 Prozent Verbesserung des Krankheitsbildes, was einer nahezu oder ganz symptomfreien Haut entspricht.

Aus unserer Sicht ist nicht nur eine vollständige Remission, gemessen als PASI-100-Response, also einzig die 100-prozentige Erscheinungsfreiheit der Haut, als patientenrelevant einzustufen. Es ist vielmehr so, dass in allen relevanten nationalen und internationalen Leitlinien eine PASI-75- und -90-Response als für Patienten relevant angesehen wird. Auch in der deutschen S3-Leitlinie und in europäischen Leitlinien wird als aktuelles Therapieziel die PASI-75-Response angegeben. Auch der Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Balneophototherapie, auf dessen Basis diese Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie für Secukinumab definiert wurde, fußt unter anderem auf Daten zur PASI-75- und -90-Response und bestätigt damit aus unserer Sicht deren Relevanz.

Zum dritten Punkt, Anerkennung einer Response für mindestens PASI 50 als patientenrelevanter Endpunkt in der G-BA-Beratung. Auch der G-BA hat die PASI-75- und -90-Response im letzten Beratungsgespräch Anfang dieses Jahres als patientenrelevanten Endpunkt anerkannt. Konkret wurde eine Response mindestens PASI 50 als patientenrelevanter Endpunkt in der Dimension Morbidität gesehen. Daher ist nach Ansicht des G-BA neben der PASI-100-Response auch die PASI-75- und die PASI-90-Response für die Nutzenbewertung von Secukinumab zu würdigen. Für die PASI-75-Response – dies entspricht einer 75- bis 100-prozentigen Verbesserung – sowie für die PASI-90-Response – dies entspricht einer 90- bis einschließlich 100-prozentigen Verbesserung – wurde im Dossier bereits eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab gezeigt.

Jetzt möchte ich zum vierten Punkt kommen, Ereigniszeitanalysen zur PASI-100-Response. Die Ereigniszeitanalysen der PASI-100-Response stellt ein Maß für die Geschwindigkeit dar, mit der der Patient eine PASI-100-Response erreicht. Novartis hat in der eingereichten Stellungnahme neue wissenschaftliche Erkenntnisse in Form einer Ereigniszeitanalyse der PASI-100-Response vorgelegt. Diese zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Ustekinumab mit einem p-Wert von 0,015. Auch daraus lässt sich aus unserer Sicht ein beträchtlicher Zusatznutzen für Secukinumab gegenüber Ustekinumab ableiten.

Zum fünften Punkt, 52-Wochen-Daten der CLEAR-Studie. Dies ist eine Auswertung der vom G-BA definierten Subpopulation B. Diese Einschätzung des Zusatznutzens möchten wir außerdem durch die 52-Wochen-Daten der CLEAR-Studie untermauern, die wir Ihnen in der letzten Woche übermittelt haben. Wir haben in den letzten Tagen sehr intensiv daran gearbeitet, nachdem der Datenbankschluss erst vor wenigen Tagen stattgefunden hat, schnellstmöglich die Daten aufzubereiten und für die vom G-BA definierte Subpopulation B zu analysieren, damit wir sie Ihnen heute vorstellen können. Ich möchte um Entschuldigung bitten, dass dies so kurzfristig geschehen ist; aber früher konnten wir wegen des Datenbankschlusses die Daten nicht übersenden.

Ich möchte diese Daten im Rahmen dieses Eingangsstatements kurz für Sie zusammenfassen. Wir können im weiteren Verlauf im Detail über die Daten sprechen. Die 52-Wochen-Daten bestätigen, dass Secukinumab nicht nur hinsichtlich der PASI-75- und -90-Response eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Ustekinumab aufweist, sondern auch eine signifikante Überlegenheit in allen Ereigniszeitanalysen, also PASI-75-, -90- und -100-Response. Darüber hinaus zeigt sich in der von Patienten berichteten Symptomatik, Juckreiz und Schuppung, eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab. Dies spiegelt sich im Übrigen auch in der von Patienten berichteten Lebensqualität wider. Der Lebensqualitätsfragebogen DLQI, den das IQWiG in seiner Bewertung anerkannte, zeigte schon in Woche 16, also sehr schnell, einen statistisch

signifikanten Vorteil von Secukinumab. Die Ergebnisse wurden aber leider in der Bewertung nicht berücksichtigt, da lediglich 16-Wochen-Daten zum Zeitpunkt der Dossiererstellung vorlagen.

Mit den nun verfügbaren zusätzlichen Daten der Woche 52 kann der statistisch signifikante Vorteil von Secukinumab auch durch Langzeitdaten bestätigt werden. Eine weitere Auswertung des Lebensqualitätsfragebogens, nämlich die DLQI-0/1-Response, erlaubt eine Aussage darüber, wie viele Patienten sich nicht mehr durch ihre Erkrankung in der Lebensqualität eingeschränkt fühlen. Die Ergebnisse zur DLQI-0/1-Response in Woche 52 bestätigen die bereits in Woche 16 gezeigte statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab. Auch im Langzeitverlauf, nach 52 Wochen, haben signifikant mehr Patienten unter Secukinumab eine durch ihre Erkrankung nicht mehr eingeschränkte Lebensqualität.

Die 52-Wochen-Daten bestätigen außerdem das mit Ustekinumab vergleichbare Sicherheitsprofil, und in der Gesamtschau wird die Überlegenheit in mehreren Dimensionen, die für Secukinumab bereits mit den Daten des Dossiers und der Stellungnahme gezeigt werden konnten, durch die 52-Wochen-Daten der CLEAR-Studie bestätigt. Darüber hinaus zeigen die neuen Daten, dass eine Verbesserung des PASI patientenrelevant ist und die Patienten selber über weniger Juckreiz und Schuppung berichten. Außerdem bestätigen erstmals Langzeitdaten zum DLQI eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab, eine Verbesserung der Lebensqualität. Wir werden selbstverständlich die 52-Wochen-Daten im Anschluss an die Anhörung an Sie im Detail übermitteln.

Zusammengefasst sehen wir nicht nur aus den im Dossier eingereichten 24-Wochen-Daten der CLEAR-Studie, sondern auch aus den nachgereichten Analysen der Stellungnahme und insbesondere aus den nun kurzfristig präsentierten Daten zu Woche 52 einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Secukinumab-Patienten in der Subpopulation B. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kress. – Zunächst für das Protokoll die Feststellung – Sie haben es gerade auch gesagt –, dass die Übermittlung der jetzt mit Mail vom 30. September 20.49 Uhr vorgelegten Daten vorher nicht möglich war, also im Rahmen des schriftlichen Stellungsverfahren, weil erst unmittelbar davor, also 14 Tage davor, der Datenbankschluss erfolgt ist. Das heißt, die Übermittlung dieser Daten war im Rahmen unserer Verfahrensordnung in dem schriftlichen Stellungsverfahren nicht möglich. Das ist ganz wichtig für die Fragestellung: Können wir die noch in die Bewertungen einbeziehen?

Bevor wir in die allgemeine Fragenrunde gehen, hätte ich eine generelle Frage an Herrn Professor Augustin. Herr Augustin, es ist jetzt mehrfach vorgetragen worden, auch in Stellungnahmen von vielen anderen, dass PASI 75 und PASI 90 auf der Basis der S3-Leitlinien als patientenrelevant und als patientenrelevante Endpunkte anzusehen seien. Herr Kress hat eben gesagt, PASI 75 ist jetzt in der S3-Leitlinie als relevant abgebildet. Vielleicht können Sie dazu ein paar Takte sagen, damit wir das ein Stück weit vor die Klammer gezogen haben. Bitte schön, Herr Professor Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Vielen Dank, Herr Hecken. – Dazu gibt es wirklich eine klare Aussage. International und auch national sprechen die Leitlinien, die Konsensuspapiere der Therapieziele, die wissenschaftliche Evidenz und auch die gängige Versorgungspraxis ausweislich dafür, PASI 75 und 90 als Endpunkte einzusetzen und nicht PASI 100. Wir haben in der Stellungnahme, glaube ich, zehn Argumente dafür gebracht und diese zitiert. Ich will nur das allerwichtigste nennen. Wenn wir in großen Kohorten – das haben wir an vielen tausend Patienten deutschlandweit gemacht – im Register und auch in anderen Studien schauen, wie der Zusammenhang zwischen patientenberichteten Endpunkten ist, seien es Ankervariable zur Zufriedenheit, dem Gefühl, dass die Haut komplett abge-

heilt ist, sei es der DLQI, dann finden wir stets bei PASI 50, 75 und 90 einen relevanten Anteil an Patienten, natürlich wachsend, der einen persönlichen Nutzen zieht. Aus Patientensicht ist ganz klar: Alle drei sind geeignet. Allerdings muss man wissen, dass unter den Alltagsbedingungen schon bei PASI 75 über 80 Prozent der Patienten einen persönlichen hinreichenden Nutzen äußern. Bei PASI 90 sind das fast 100 Prozent.

Wichtig ist auch, dass zwischen PASI 90 und 100 aus Patientensicht im Erleben gar kein zusätzlicher Nutzen herauspringt. Das finden wir auch in den Ankervariablen und im DLQI.

Lassen Sie mich den zweiten wichtigen Parameter, DLQI, noch kurz kommentieren. Hier wurde eingesetzt – wir meinen, zu Recht – der Cut-off DLQI 0/1 bei den 52-Wochen-Daten. Das ist heutzutage der international als am relevantesten bewertete Endpunkt der Lebensqualität, und das mit einer Evidenz dafür, dass Patienten den DLQI 0/1 für sehr relevant halten.

Der DLQI-0/1 wiederum differenziert in den großen Kohortenstudien auch nicht zwischen PASI 90 und PASI 100. Das heißt, Patienten erleben selbst PASI 100 gar nicht als zusätzlich nutzenbringend. Deswegen für uns das Votum, dass wir in der Weiterführung der Leitlinien PASI 75 und 90 verwenden werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Augustin. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Von mir erst einmal eine kleine Klarstellung. Ich habe gerade gelesen, was in unserer Bewertung steht. Da steht nicht, dass wir sagen, PASI 75 und PASI 90 sind nicht patientenrelevant. Ich glaube, was man hier beachten muss, ist, dass wir in dieser Situation eine relativ hohe Unsicherheit auf Basis der Daten haben, die im Dossier vorlagen. Einerseits haben wir die Unsicherheit des Instruments selber. Das sagt auch die EMA-Guideline. Man soll den PASI keinesfalls alleine als Wirksamkeitsparameter betrachten. Es ist bekannt, dass auch Patienten mit einem hohen PASI-Wert relativ wenig klagen oder Beschwerden über ihre Erkrankung äußern und umgekehrt. – Das ist das eine.

In der Studie selber haben wir zu den Daten, die wir hatten, nämlich die Woche-24-Daten zu den Endpunkten Schmerz, Juckreiz und Schuppung, jeweils gar keine Unterschiede gesehen. Die patientenberichteten Endpunkte ergaben ein ganz anderes Bild als das arztbewertete Instrument PASI. Das war eine zusätzliche Unsicherheit. Leider war es so, dass die Ergebnisse zur Lebensqualität nur zur Woche 16 da waren und das als zusätzliche Unsicherheit dazukam.

Das hat uns dazu bewogen, dass unklar ist, wie die Ergebnisse zu PASI 75 und 90 insgesamt zu interpretieren sind. Wir haben uns dann auf den PASI 100 zurückgezogen, bei dem wir sicher sein können. Hier ist auf jeden Fall ein patientenrelevantes Merkmal erreicht.

Die Ergebnisse zur Lebenszeitanalyse und zu Woche 52, die hilfreich gewesen wären, lagen zum Zeitpunkt des Dossiers noch nicht vor. – Das wäre es erst einmal dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, bitte, Fragen.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich habe eine Nachfrage zu den QoL-Daten von Woche 52. Wir haben uns die kurz angeschaut. Es wäre jetzt äußerst relevant, zu wissen, ob die verwertbar sind, gerade auch vor dem Hintergrund, was Sie eben vorgetragen haben, was die Motivation des IQWiG war, die PASI-Vorteile in Zweifel zu ziehen.

Ich wollte zu den Patientenzahlen etwas fragen, zu den Missings. Wenn man einen Blick darauf wirft, sieht man, dass es in der Secukinumab-Gruppe zwei Patienten sind, die nicht in die Analyse einge-

gangen sind, in der Ustekinumab-Gruppe nur ein Patient, wenn ich das richtig sehe. Jetzt ist meine Frage: Das ist eine relativ hohe Zahl. Können Sie etwas dazu sagen, wie viele Missings Sie hatten? Falls ja, wie die Ersetzungsstrategie war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Kress.

Herr Dr. Kress (Novartis): Ich wollte nur ganz kurz auf Ihre vorherige Frage antworten. Unserer Ansicht nach – so haben wir auch die Beratung verstanden – sind PASI 75 und PASI 90 eigenständige Endpunkte in einer anderen Dimension als Lebensqualität, und es wird von einer Studie nicht gefordert, dass quasi in dieser Studie eine wie auch immer geartete Korrelation nachgewiesen werden muss. Aber wie auch immer, durch die Woche-52-Daten hat sich diese Frage vielleicht erübrigt oder ist jetzt geklärt worden. – Aber vielleicht zur nächsten Frage.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Sie haben es angesprochen, die 52-Wochen-Daten, ich glaube, zum DLQI war es konkret. Hier haben wir Rücklaufquoten von 98,78 Prozent bei Secukinumab und 99,33 Prozent. Die Ersetzungsstrategie war mit LOCF gewesen.

Frau Dr. Chr. Müller: Sie haben so hohe Rücklaufquoten? – Danke. Das ist tatsächlich ungewöhnlich.

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

Herr Kunz: Ich habe eine Frage an Professor Thaci. In welcher Weise und mit welchen Messinstrumenten soll bei zukünftigen Innovationsverbesserungen einer lebensbegleitenden Psoriasis, die ursächlich nicht geheilt werden kann, ein Nutzen belegt werden, wenn weltweit kein wissenschaftlich anerkanntes Messinstrument für klinische Parameter der Schuppenflechte mehr zur Verfügung steht und der PASI 100 nicht mehr gesteigert werden kann, und warum ist es eine falsche Annahme der Patientenvertretung, dass eine PASI-100-Forderung die klinische Forschung beim Psoriasis komplett zum Erliegen bringt?

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

Herr Prof. Dr. Thaci (Facharzt): Ich darf mich kurz vorstellen. Ich bin Leiter des Exzellenzzentrums für Entzündungsmedizin in Lübeck. Ich bin der Erstautor der CLEAR-Studie, derjenige, der quasi auch bei der Gestaltung der Studie, beim Studiendesign, mitgewirkt hat. Da geht es um die Fragestellung: Was ist das Maß aller Dinge in Zukunft? Sollen wir PASI 50 nehmen, das, was wir bis vor kurzem als Maß genommen haben? In Absprache mit International Psoriasis Council und auch mit anderen ganz hochrangigen Vertretern, mit denen wir über die Scores gesprochen haben, sind wir einig, dass PASI 90 oder mehr als 90 für uns zurzeit als Messlatte gilt. Wir müssen einig sein, das ist eine Suppressionstherapie. Wir können die Erkrankung nicht heilen. Wenn wir heilen würden, würden wir vielleicht überlegen, ob wir ein PASI 100 machen würden, dass PASI 100 ein Maß wäre. Aber im Moment richten sich alle Therapien nur nach Symptomen. Wir können die Symptome nur unterdrücken. Wenn wir heute in der Dermatologie 90 Prozent der Symptome unterdrücken können, ist das ein Riesenunterschied zu dem, was wir in der Rheumatologie, wo wir 20 Prozent haben – und da sind wir glücklich –, oder in der Gastroenterologie haben, wo wir wenige Patienten haben. Auch aus wissenschaftlicher Sicht ist es wichtig, dass man für ein Studiendesign genug Patienten hat, um auf eine bestimmte Fragestellung zu antworten. Bei diesen primären Endpunkten legt man von vornherein fest: Wie viele Patienten dürfen eigentlich an der Studie teilnehmen? Wie ist der Unterschied? Kön-

nen wir einen Unterschied sehen? Der primäre Endpunkt ist bei der Berücksichtigung eigentlich entscheidend.

Um auf Ihre Frage zurückzukommen: Kann man die Unterschiede sehen? Selbstverständlich, wenn Sie ausreichend powern. Sie können jede Studie ausreichend powern, um einen Unterschied zu sehen. Da kann man vielleicht auch zu einem PASI 100 einen Unterschied sehen. Aber ich glaube, es ist nicht sinnvoll, wenn wir von PASI 90 abweichen; denn im Moment wird PASI 90 sowohl von der EMA als auch von allen Fachgesellschaften empfohlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Es gibt uns sicherlich Anreize, darüber nachzudenken, wie wir bei künftigen Beratungen in diesem Therapiefeld beraten, wenn ich höre, dass wir über PASI 50 und über PASI 75 gesprochen haben. Aber das wird an anderer Stelle zu diskutieren sein. – Frau Bickel, bitte schön.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an die Kliniker. Sehen Sie den PASI als eigenständigen Endpunkt? Denn Sie sprachen eben davon, dass das korreliert mit Patientenzufriedenheit etc.

Dann habe ich eine Frage an die Firma Novartis. Wie erklären Sie sich, dass PASI 90 und PASI 75 statistisch signifikant zugunsten Ihres Präparats sind, aber die Einzelkomponenten nicht, wie das IQWiG aufgeführt hat, zum Beispiel Rötung oder Schuppung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zunächst Kliniker, Herr Professor Augustin, Sie hatten sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): PASI und DLQI sind zwei verschiedene Konstrukte. Das eine ist ein objektives Schweregradmaß, und das andere ist Ausdruck der Wahrnehmung des Patienten. Dafür gibt es eine gewisse Überlappung, aber in der klinischen Versorgung jede Menge Beispiele, dass sie nicht immer konkordant sind.

Zu dem Kommentar des IQWiG noch einmal: Wenn Sie große Gruppen von Patienten anschauen, sehen Sie, es gibt im Querschnitt zwischen beiden keine oder nur eine geringe Assoziation oder Korrelation. Allerdings sind unter einem therapeutischen Prozess beide in der Entwicklung eines Delta gleichgerichtet. Da kommt es darauf an, dass also ein Delta PASI, also die Differenz im Vorher-Nachher-Vergleich, durchaus eine Korrelation zu einem Delta in der Lebensqualität zeigt. Das darf man nicht vergessen. Wenn Sie fragen: Wie machen wir es in der Praxis? Wir erheben bei jedem Patienten bei uns im Psoriasis-Zentrum sowohl den DLQI als auch den PASI. Beide gehen in die gemeinsam getroffene therapeutische Entscheidung ein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal ganz konkret: Ist es ein eigenständiger Endpunkt, yes or no?

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Beide sind eigenständige Endpunkte, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Beide sind eigenständig.

(Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Ja!)

Denn am Schluss haben Sie es wieder vermengt, indem Sie gesagt haben, beides geht in die Beurteilung ein. – Herr Thaci, bitte.

Herr Prof. Dr. Thaci (Facharzt): Noch einmal zu PASI 100. Wenn Sie einen Patienten haben, der eine kleine Rötung hat, eine minimale Schuppung, bedeutet das, dass dieser Patient den Endpunkt

PASI 100 nicht erreicht. Das heißt, es ist doch subjektiv, dass man jeden Patienten ganz genau anschaut. Wenn Sie eine minimale Schuppung sehen, dann wird das nicht PASI 100 sein. Nur damit Sie das Gefühl für den Kliniker haben, der einem Patienten gegenübersteht: Wenn er die kleinste Rötung sieht, wird dieser Patient PASI 100 nicht erreichen. Ist das eigenständig? Ja, es ist eigenständig, Wie sieht es mit DLQI aus? Es korreliert eigentlich gut. Es korreliert nicht sehr gut, aber gut mit PASI und auch mit einer Verbesserung des klinischen Zustands. Es kann sein, es gibt auch Patienten – das wurde vorhin erwähnt –, bei denen sich der PASI super gut verbessert, aber Lebensqualität ist nicht etwas, was Sie in zwei oder drei Wochen verbessern können. Wir sehen nach einem Jahr, nach zwei oder drei Jahren, dass DLQI erst im Nachhinein noch besser mit dem PASI korreliert. Aber es ist ein eigenständiger Messpunkt.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Direkt dazu. Wenn ein Patient eine kleine Schuppung hat, kann er kein PASI 100 erreichen. Das ist natürlich richtig. Man würde auch nie infrage stellen, dass die Verbesserung ein patientenrelevanter Nutzen ist. Aber die Unschärfe in der Studie gibt das nun einmal nicht her. Wir haben nur PASI 90 und PASI 100. Alles dazwischen ist im 10-Prozentpunkte-Bereich. Die Patienten, die ganz knapp vor PASI 100 sind, sind als solche nicht erfasst. Deswegen kann man sich nur auf das eine oder das andere beschränken.

Das andere, worauf ich noch eingehen wollte, war die Korrelation zu DLQI. Ich glaube, dass das tatsächlich nicht das Primäre ist. Ich glaube, dass die Korrelation – danach hat Frau Bickel gerade gefragt; die Frage ist nicht beantwortet worden – zwischen dem PASI und den vom Patienten selbst erfassten berichteten Symptomen ist. Da würde ich eher eine Korrelation sehen wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Strömer.

Herr Dr. Strömer (BVDD): Danke. – Sehr geehrte Damen und Herren, ich sitze hier quasi als Bürger vor der Politik. Ich bin niedergelassener Dermatologe, vertrete gleichzeitig aber auch 3.500 niedergelassene Dermatologen als Präsident unseres Berufsverbandes. Wir versorgen diese Patienten. Als ich gesehen habe, welche Maßstäbe in einer solchen Nutzenbewertung gesetzt werden, habe ich gedacht: Das hat doch mit Versorgung nichts mehr zu tun. Deswegen habe ich gesagt, ich versuche es einmal, ich gehe dorthin.

Wie Herr Professor Thaci schon sagte, jeder PASI 100 bedeutet, der Patient darf keinen gelblich verfärbten kleinen Zehennagel haben, der darf keine Schuppung hinter dem Ohr mehr haben, der darf keine Rötung am Knie haben, sonst haben wir nicht das erreicht, was, wenn man dem Gedankengang des IQWiG folgt, zu erwarten ist oder was man in der Versorgung haben möchte. Das würde für uns in der Niederlassung bedeuten, dass wir die Patienten mit sehr viel höheren Anstrengungen und sehr viel höheren Kosten versorgen müssten, um an diese Forderung heranzukommen. Ich kann mir nicht wirklich vorstellen, dass unser deutsches Gesundheitssystem das auf die Dauer hergibt.

Ich habe meine Kollegen gebeten, sich dazu zu äußern, wo sie denn den richtigen PASI sehen. Wir haben in einem großen Psoriasis-Netz eine Umfrage gemacht. Dabei ist herausgekommen, dass nur 5 Prozent der behandelnden Hautärzte einen PASI 100 für ein erstrebenswertes Therapieziel halten, während 90 Prozent zwischen PASI 75 und PASI 90 geantwortet haben. Die restlichen 5 Prozent – nur der Vollständigkeit halber – waren mit PASI 50 zufrieden. Das ist das, was Versorgungsrealität ist. Das ist Versorgungsrealität in 2015, das heißt, nachdem wir zehn Jahre von neuen Medikamenten verwöhnt worden sind. Vor zehn Jahren hätte eine solche Befragung völlig anders ausgesehen. Jetzt sind wir an einer Schwelle, wo wir uns überlegen, ob neue Medikamente, die wir für die Versorgung

dringend haben wollen, wenn wir die schwer betroffenen Patienten gut versorgen können, noch die Hürde nehmen und die Ansprüche erfüllen können, die an ein solches Medikament gestellt werden. Da frage ich mich wirklich, ob unsere Patienten so lange warten sollen und ob wir uns an dieser Stelle auf einen PASI 100 einigen wollen und alle anderen Studienendpunkte in einem Head-to-Head-Vergleich, der signifikant war, ausschließen.

Eine letzte Bemerkung. Die Signifikanz wäre für den PASI 100 sogar da gewesen, wenn man die Odds Ratio genommen hätte. Aber beim Relative Risk fehlte gerade 1/1000, das heißt, wir haben ein p von 0,051. Nach meiner Kenntnis bedeutet das, die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt 1/1000 zu hoch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Strömer. – Ergänzend dazu, Herr Melzer.

Herr Dr. Melzer (Novartis): Ich wollte auf Ihre Frage von vorhin eingehen. Ich glaube, es ist hilfreich, zu wissen, dass die Schuppung, die wir im Tagebuch erhoben haben, kein Parameter war, der in die Analyse des PASI eingegangen ist. Die Schuppung, die für den PASI erhoben wurde, wurde direkt vom Arzt erhoben und ist insofern objektiver und zwischen Patienten besser vergleichbar als ein individuell erhobener Parameter. Aber Ihre Frage zielt, glaube ich, darauf hin, wieso man, wenn die Krankheit besser wird und deutlich besser wird, das in der einen im Vergleich zur anderen Therapie nicht in den patientenberichteten Outcomes wiedererkennen kann. In allen patientenberichteten Outcomes sehen wir eine deutliche Besserung gegenüber Baseline. Wir sehen in Woche 24 einen Trend in Richtung Überlegenheit von Secukinumab. Der ist dort noch nicht signifikant. Er wird aber insbesondere gerade für die Schuppung, aber auch für den Juckreiz in Woche 52 signifikant. Insofern bewegt es sich in die gleiche Richtung. Wir haben mit den Responderanalysen von PASI 75 und 90 einfach noch objektivere und umfassendere Instrumente, die durch den Arzt erhoben werden, die eine bessere Trennschärfe aufweisen und früher den Unterschied zwischen den Medikamenten zeigen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Melzer. – Herr Dr. Heckemann.

Herr Dr. Heckemann: Ich habe mit dem PASI ein Problem. Das ist eine rein quantitative Angelegenheit. Bei PASI 50 oder weniger ist das vielleicht egal. Aber wenn ich in dem Bereich von 90 oder mehr bin, ist für den Patienten ganz entscheidend, an welcher Stelle die Hauterscheinungen sind. Da ist die Stirn wesentlich entscheidender als der Ellenbogen, denke ich einmal. Ich könnte mir vorstellen, dass Patienten, um den letzten Rest am Ellbogen wegzubekommen, nicht bereit wären, eine intensivere und dann vielleicht mit mehr Nebenwirkungen behaftete oder längere Therapie in Kauf zu nehmen. Insofern stellt sich für mich einfach die Frage: Haben wir hier etwa PASI 90 ohne Zusatzinformation, an welcher Stelle sich das bei den Patienten abspielt? Denn ich könnte mir vorstellen, dass der Benefit für den Patienten alleine dadurch variieren kann, und zwar erheblich.

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

Herr Dr. Melzer (Novartis): Der PASI ist als Summenscore, der die Erscheinungen an allen Hautstellen zusammenfasst, ein gut etabliertes Instrument. Es gibt einzelne Scores, die sich auf bestimmte Hautstellen des Körpers beziehen. Allerdings ist für den PASI die beste vergleichende Evidenz zwischen verschiedenen Arzneimitteln, die zugelassen wurden, vorhanden. Es ist theoretisch möglich, eine Analyse der Stellen und der Besserung an verschiedenen Stellen durchzuführen. Der PASI erhebt diese Daten. Eine solche Analyse ist meines Wissens bisher aber noch nicht durchgeführt worden. Ich denke aber, wenn das das Entscheidungskriterium für einen Zusatznutzen oder keinen sein sollte, dann lassen Sie uns das bitte wissen. Dann analysieren wir zum Beispiel den Kopf getrennt

und werden sehen, ob sich da auch eine 90-prozentige Besserung ergibt. Natürlich vergibt man sich einen Teil der Sensitivität des Instruments, wenn man andere Körperteile außen vor lässt. Die Trennung anhand der Körperteile ist nicht so trennscharf in Richtung sichtbare und nicht sichtbare Körperstellen, wie man das gerne hätte. Wir haben zum Beispiel keine Erhebung nur der Hände oder nur der Fingernägel, was sich von den oberen Extremitäten in Bezug auf die Trennung etwas unterscheiden würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich möchte an dieser Stelle in Richtung von Herrn Dr. Heckemann sagen, weil das für die Beratungen wichtig ist: Bei den Beratungen im G-BA wurde ausdrücklich darauf hingewiesen, dass nicht spezifiziert nach bestimmten Körperstellen dargestellt werden soll, weil in der Beratung davon ausgegangen worden ist, dass der PASI als vergleichendes Instrument ohne diese Spezifikation für sich genommen eine Aussagekraft hat. Insofern wäre es ein Gebot der Fairness, weil es von der Beratung abweichen würde, wenn es darauf ankäme, einen entsprechenden Hinweis zu geben. Ganz wichtig: Wir haben das in der Beratung an dieser Stelle ausdrücklich nicht verlangt. – Herr Kunz.

Herr Kunz: Ich habe eine Frage an Professor Augustin. Der PASI setzt sich aus vier Kriterien zusammen, die alle durch den Vertragsarzt oder den Kliniker optisch aufgenommen werden. Das sind erkrankte Hautfläche, Rötung, Infiltration und Schuppung. Dann ist es ein komplizierter Rechenmechanismus, der letztlich zu einer Zahl zwischen 0 und 72 führt. Wie realistisch ist es, einen PASI 100 darzustellen?

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Der PASI ist in den 70er-Jahren entwickelt worden, zu einer Zeit, als noch keiner über Nutzenbewertung nachdachte und Forschung anders praktiziert wurde. Er hat sich historisch durchentwickelt, weil er immer häufiger eingesetzt wurde, aber nicht verbessert. Insofern sind wir mit dem PASI weit weg von einem optimalen Instrument. Ich glaube, das zeigt auch die Diskussion hier. Aber er ist in über 1.000 klinischen Studien eingesetzt worden und bei allen Behörden, FDA, EMA, der Standard der Bewertung. Insofern müssen wir mit den Einschränkungen dabei leben. Sie haben eine angesprochen, Herr Kunz, die in der Tat besteht. Das ist nämlich die Frage: Können zwei unabhängige Prüfärzte zum gleichen Ergebnis kommen? Wie hoch ist die Interraterreliabilität dieses Instrumentes? Das wird in der klinischen Forschung intensiv trainiert. Wir alle machen, wenn wir klinisch forschen, Trainings dazu, auch mit unseren Studienkrankenschwestern, den Study Nurses, um auf ein Maß zu kommen, das minimiert wird. Dennoch gibt es in der klinischen Forschung eine Unsicherheit, und niemand kann zu 100 Prozent bewerten: Ist es eine Restläsion der Psoriasis, oder ist es nur ein hinterbliebener, pigmentierter Fleck, der gar nicht in die Wertung eingeht?

Im Übrigen ist aus Patientensicht – das hatte ich vorhin schon angedeutet – nicht das Erleben, dass, wenn PASI 100 vorliegt, in jedem Fall die Schuppenflechte weg ist. Ungefähr 15 Prozent haben das Gefühl, dass immer noch etwas ist, und seien es verbliebene Pigmentverschiebungen. Insofern bleibt eine Unschärfe. Vor diesem Hintergrund sollten wir hier auch diskutieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Augustin. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte gerne auf das eingehen, das Herr Strömer gerade gesagt hatte. Ich habe es so verstanden, dass der Eindruck erweckt ist, wir würden uns einzig und allein auf den PASI 100 fokussieren. Das möchte ich klarstellen. Ich habe vorhin versucht zu erläutern, dass es nicht so ist. Der Grund war einzig und allein, dass die Unsicherheit in dieser spezifischen Situation der Studie zu den Daten, die im Dossier vorlagen, einfach zu hoch war, um die anderen Endpunkte zu akzeptieren.

Eine Frage habe ich allerdings noch. Sie haben gerade eine Befragung der Ärzte zum erstrebenswerten Therapieziel bei der Psoriasis erwähnt. Wäre es nicht wichtiger, zu fragen, wie die Patienten das sehen, statt die behandelnden Ärzte? Gibt es entsprechende Befragungen? Wie sehen da die Ergebnisse aus?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Strömer, bitte.

Herr Dr. Strömer (BVDD): Ich bin angesprochen worden. Ob ich die Frage beantworten kann, weiß ich nicht. Wie gesagt, ich betreibe eine Praxis in Mönchengladbach. Für heute ist sie verwaist, aber das war es mir wert. Wir haben einen Zugriff über dieses Ärztenetz, über 300 bis 400 Kolleginnen und Kollegen, die sich besonders mit diesem Krankheitsbild befassen und die miteinander gut arbeiten. Die haben ein solches Umfragetool. Das heißt, in der Kürze der Zeit habe ich einfach geschaut: Liege ich mit meiner Vorstellung völlig daneben, oder vertrete ich tatsächlich die Vorstellung meiner Kollegen, die mich zwar mandatiert haben, den Verband zu leiten, aber nicht mandatiert, etwas zur Schuppenflechte zu sagen. Nun habe ich aber eine Rückmeldung. Die sagt mir das Gleiche, was ich auch fühle, nämlich dass es nicht darauf ankommt, ob der Patient zu 100 Prozent frei ist. Einen Zugang, die Patienten zu fragen, habe ich nicht. Ob es dazu Studien gibt, wird sicher einer der wissenschaftlichen Kollegen von mir, die im Raume sind, beantworten können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Strömer. Ich stelle mir in dieser Sekunde die verwaiste Praxis vor. – Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Direkt auf diese Frage: Es gibt zahlreiche Studien, international, aber eben auch in Deutschland, die genau danach gefragt haben: Was ist aus Patientensicht eine relevante Verbesserung, wie soll sie gemessen werden? Wir haben das selbst – ich hatte das vorhin schon angedeutet – gemacht, indem wir Patienten befragt haben: Wie relevant ist für Sie eine bestimmte Veränderung im PASI, die Sie erlebt haben, oder worauf kommt es Ihnen an? Das haben wir zum Teil mit den Ankervariablen basiert gemacht, mit Einzelfragen, mit Patientennutzenfragen an insgesamt über 10.000 Patienten in Deutschland. Die Baseline daraus ist, dass in der Tat Patienten ganz wesentlich an erlebbaren Verbesserungen und nicht an einer perfekten Verbesserung gelegen ist – wenn Sie es darauf reduzieren wollen. Ich kann den PASI 100 in den Patientenvoten, die wir erhoben haben, überhaupt nicht wiederfinden.

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

Herr Prof. Dr. Thaci (Facharzt): Zu den Fragen von Herrn Kunz. In der CLEAR-Studie wurde auch ein PASI-Training gemacht. Das heißt, vor Beginn der CLEAR-Studie wurde ein Investigator Meeting abgehalten, in dem die Prüfarzte explizit darauf geschult wurden, dass die Unterschiede minimal sind. Das heißt, man hat schon dafür Sorge getragen, dass weltweit die gleichen PASI-Maßstäbe angelegt werden, dass es gleich bewertet wird.

Zu Ihrer Frage, wie es mit PASI 90 aussieht, ob der PASI das widerspiegelt, was die Patienten wollen. In der Tat ist es so, dass die Patienten mit einer minimalen Psoriasis leben können. „Minimal“ haben wir definiert, dass es mindestens 50 Prozent Besserung geben muss. Das war vor zehn Jahren. Je besser die Behandlungsmethoden heute sind, desto mehr ist unser Appetit und ist der Appetit der Patienten gestiegen, sodass wir 75 und 90 Prozent angeboten haben. Allerdings sind 100 Prozent bei einem konkreten Patienten auch rechnerisch selten möglich.

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

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Ich würde gerne auf zwei, drei Punkte eingehen, die von mehreren Seiten kamen. Denn ich denke, man kann es relativ gut mit einem Parameter beantworten, nämlich mit dem DLQI, insbesondere mit der DLQI-0/1-Response. Denn dieser zeigt letztendlich durch die Studie hinweg – wir haben im Dossier Woche 16 gezeigt, wir haben Woche 52 nachgereicht – ganz klar einen signifikanten Unterschied zugunsten von Secukinumab. Das sollte andere Dinge mit umfassen wie zum Beispiel die Hautstelle, wo etwas zu finden ist.

Sie haben es eingangs erwähnt, Herr Professor Hecken: Warum gibt es diese Daten zu Woche 24 nicht? Es gibt sie nicht deshalb nicht, weil wir sie nicht zeigen wollen oder weil wir sie nicht ausgewertet haben. Das ist nicht der Grund. In der Studie wurde in der Woche 24 der Patientenfragebogen nicht ausgeteilt, sondern nur zu Woche 16 und zu späteren Zeitpunkten, unter anderem zu Woche 52. Aber wenn man die Daten nimmt, die da sind, Woche 16 und Woche 52, sieht man durchgehend den Effekt auf den patientenrelevanten Endpunkt DLQI 0/1 und zu Woche 52 auch im Fragebogen, im Tagebuch des Patienten, bei der Schuppung und beim Jucken, einen signifikanten Effekt. Dadurch sieht man in der Gesamtschau sehr gut, dass da ganz klar ein Zusatznutzen da ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Noch Fragen zu der PASI-Problematik? – Herr Strömer, noch einmal. Wenn die Praxis schon leer steht.

Herr Dr. Strömer (BVDD): Dann muss es sich auch lohnen, dass ich hierhergekommen bin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann muss etwas im Protokoll stehen.

Herr Dr. Strömer (BVDD): Damit ich mit einem guten Gefühl nach Hause fahre. – Wir reden die ganze Zeit über PASI 100 und die Frage, ob das für den Patienten das ist, was er möchte. Wenn der Patient bei mir mit PASI 100 in der Praxis ist, dann ist er nicht beschwerdefrei, dann hat er Angst davor, dass man ihm das Medikament irgendwann wegnehmen könnte, dann hat er Angst davor, dass sein Therapeut nicht mehr da ist, der ihm das verschreibt, weil es ja längst nicht alle verschreiben, dann hat er Angst vor einer erneuten Verschlimmerung der Erkrankung oder hat Angst vor Langzeitnebenwirkungen des Medikamentes, oder, oder, oder. Der ist dann nicht beschwerdefrei. Wenn das IQWiG sagt, PASI 100 ist das Entscheidende, dann darf ich nachfragen: Wo gibt es die Studie dazu? Es ist nicht evident, dass man einfach sagen könnte: Es ist so. Wenn PASI 90 und PASI 75 als fraglich hinterfragt werden, wo ist dann die Evidenz für PASI 100? Ich kenne mich in der Literatur nicht so gut aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich hätte als Jurist fast gesagt: Wer von uns ist schon beschwerdefrei? Das hat jetzt aber nichts mit dem PASI zu tun. – zVT für Subpopulation A: Dazu gab es eine Reihe von kritischen Anmerkungen. Nehmen wir das zur Kenntnis, oder möchte dazu noch jemand ausführen? – Frau Sickold.

Frau Dr. Sickold (Almirall): Ich wollte gerne anmerken, dass die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses vorsieht, dass für die Auswahl der Therapeutika für die ZVT grundsätzlich eine Zulassung vorliegen muss. Das Zulassungsgebiet für Secukinumab lautet mittelschwere bis schwere Psoriasis. Wir haben sowohl die Recherche des Gemeinsamen Bundesausschusses als auch die Mustertexte für Methotrexat herangezogen und möchten noch einmal darauf hinweisen, dass sowohl Methotrexat als auch Ciclosporin nur für schwere Formen der Psoriasis zugelassen ist und auch nur, nachdem konventionelle Therapien versagt haben. Wir sehen hier also keine Gleichwertigkeit der beiden Medikamente.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rasch, dazu.

Herr Dr. Rasch (vfa): Ergänzend zu unserer Stellungnahme. Wir würden gerne den Stellenwert von PUVA hinterfragen, inwiefern hier eine Langzeittherapie genauso adäquat wäre wie bei anderen systemischen Therapien. Das ist ein Bestandteil der Oder-Verknüpfung. Das ist die eine Frage.

Die andere ist: Es war für uns nach wie vor nicht klar – die Definition des G-BA ist patientenindividuelle optimierte Therapie, dann folgen die vier Möglichkeiten im Rahmen einer Oder-Verknüpfung –: Was ist hier das Ausschlaggebende? In einem indirekten Vergleich wurde die Wahl vom Hersteller, MTX, ausgeschlagen. Das ist nicht patientenindividuell optimiert. Der Hersteller führt gerade eine direkt vergleichende Studie gegen Fumaderm durch. Ist das eine adäquate Umsetzung der Vergleichstherapie vom G-BA? Da würden wir uns verbandsseitig für alle Hersteller ein bisschen mehr Klarheit wünschen, wie eine solche Studie genau auszusehen hätte. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann habe ich hier noch unterschiedliche Anmerkungen zur Dosierung. – Die nehmen wir einfach zur Kenntnis. Körpergewicht überdurchschnittlich hoch. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage zur Langzeitsicherheit Ihres Medikaments. Können Sie dazu etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann oder möchte?

Herr Dr. Melzer (Novartis): Wir haben auf dem AAD zum ersten Mal Zweijahresdaten zu Secukinumab publiziert. Das Sicherheitsprofil des Medikaments war auch nach zwei Jahren Therapie unverändert gut. Es haben sich keine neuen Sicherheitsbedenken ergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Frau Bickel? – Danke. – Herr Kunz, zur Phototherapie, nehme ich an.

Herr Kunz: Nein, zum Gewicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nicht zur Phototherapie? – Zum Gewicht.

Herr Kunz: Ich spreche jetzt Herrn Thaci an. Die CLEAR-Studie verläuft nach einem statistischen Plan. Bei der Psoriasis spielt das Gewicht bezüglich der Dosis letztendlich eine Rolle. Ich nehme einmal an – ich weiß es nicht genau –, Sie haben das Durchschnittsgewicht, das bei Menschen mit Psoriasis zu finden ist, angesetzt und nicht das der Normalbevölkerung. Kann man das Gewicht eines Menschen mit einer Psoriasis im Schnitt vergleichen mit dem in der Normalbevölkerung, oder geht das einfach nicht?

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

Herr Prof. Dr. Thaci (Facharzt): Patienten mit Psoriasis sind in der Tat übergewichtig, unabhängig davon, ob wir eine Studie aus den USA mit einer europäischen Studie vergleichen. In der Tat weisen Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Psoriasis ein höheres Gewicht auf. Hier war auch entscheidend, zu sehen, ob alle Patienten ansprechen. In der Regel sprechen Patienten, die wenig wiegen, viel besser an. Je schwerer die Patienten, umso geringer ist die Ansprechrate. Das ist etwas, was als Komorbidität bei Psoriasis anerkannt ist.

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

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Ich möchte das ergänzen, weil wir es auch in der Stellungnahme vermerkt haben. Im deutschen Psoriasis-Register mit etwa 4.000 Patienten und in den weiteren bundesweiten Studien mit noch einmal 5.000 Patienten findet sich unisono ein mittleres Gewicht der Patienten mit Psoriasis von etwa 85 kg, also etwa 9 kg mehr, als im Mikrozensus für den Durchschnittsdeutschen angegeben. Wir meinen, dass das bei der Bemessung der Dosierung Berücksichtigung finden muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Herr Nell, bitte.

Herr Dr. Nell: Ich habe eine Frage zur CLEAR-Studie. Sie haben Patienten eingeschlossen mit einem PASI-Score ≥ 12 . Mittelschwere bis schwere Psoriasis vulgaris wird eigentlich mit einem BSA > 10 Prozent bzw. einem PASI > 10 beschrieben. Warum haben Sie 12 gewählt? Ich meine, in der Nutzenbewertung wird es auch angesprochen. Da ist ein Delta; die 11 wird sozusagen ausgeschlossen. Mich würde interessieren, warum Sie die Grenze so gewählt haben und nicht bei 10.

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

Herr Dr. Melzer (Novartis): Wir haben in den Zulassungsstudien, die der CLEAR-Studie vorangegangen sind, die Grenze mit den Behörden abgestimmt und haben uns dann im Verlauf dafür entschieden, weiterhin mit dieser Grenze zu arbeiten. Mit den Behörden war moderate bis schwere Plaque-Psoriasis abgestimmt. Insofern ist ein Standard, einen PASI > 12 als Einschlusskriterium für klinische Studien, für Zulassungsstudien in der Psoriasis zu wählen. Um die Homogenität der Population der verschiedenen Studien, die wir durchführen, zu gewährleisten, haben wir uns dafür entschieden, weiter bei 12 zu bleiben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend, Herr Thaci.

Herr Prof. Dr. Thaci (Facharzt): Ein PASI > 10 und ein BSA > 10 – das beruht auf den englischen Guidelines – ist die Definition einer mittelschweren bis schweren Psoriasis. Bei den klinischen Studien weltweit – da sind wir uns einig – gilt 10 als mittelschwer und leicht, und ab 12 definieren wir die Kandidaten für eine systemische Therapie. Bei der CLEAR-Studie haben wir im Durchschnitt einen PASI von über 20, 21, 22, sodass wir die Population, die behandelt wurde, nicht leicht oder mittelschwer war, sondern in der Tat mittelschwer bis schwer. Wir haben im Durchschnitt einen PASI von über 20.

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

Frau Bickel: Ich habe eine Nachfrage an Herrn Dr. Melzer. Sie sagten gerade, in anderen Studien ist auch PASI 12 gewählt worden, nicht nur in Ihren. Es ging auch darum, die Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu gewährleisten, zum Beispiel Ustekinumab. Die hatten auch ein Einschlusskriterium von PASI 12?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Melzer.

Herr Dr. Melzer (Novartis): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Kunz.

Herr Kunz: Meine Frage geht an Professor Augustin. Folgen Sie dem Argument der Patientenvertretung, dass alleine schon das Testat der Zulassung des Wirkstoffes Secukinumab zur Therapie einer Schuppenflechte als Erstlinientherapie der europäischen Zulassungsbehörde EMA, die der pharmazeutische Unternehmer nicht beantragt hat, für den G-BA einen Zusatznutzen belegt, weil damit vielen Psoriasis-Patienten unsinnige therapeutische Schleifen mit hohem Potenzial an Nebenwirkungen erspart bleiben, was sich in der Nutzenbewertung nicht wiederfindet? Wenn Sie dem nicht folgen, warum nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin, jetzt können Sie es uns aber geben. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Ich denke, das sind zwei verschiedene Dinge. Mir liegen zu der Entscheidung der EMA keine Tragenden Gründe vor. Ich kann es nicht bewerten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Augustin, nicht für den Inhalt der Antwort, sondern nur für die Antwort. – Weitere Fragen? – Ich sehe keine. Dann würde ich Ihnen die Möglichkeit geben, kurz zusammenzufassen.

Herr Dr. Kress (Novartis): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Zusammenfassend möchte ich unterstreichen, dass wir zahlreiche Daten vorgelegt haben, die zeigen, dass Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab in der Subpopulation überlegen ist. Das sind zum einen die eingereichten Daten des Dossiers. Diese zeigen die statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab gegen Ustekinumab in den patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten PASI-75- und -90-Response sowie in den zugehörigen Ereigniszeitanalysen.

Zum Zweiten. Die mit der Stellungnahme vorgelegte Ereigniszeitanalyse der PASI-100-Response bestätigt ebenfalls eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Ustekinumab.

Zum Dritten. Die nun verfügbaren 52-Wochen-Daten der CLEAR-Studie zeigen die statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab in den Dimensionen Morbidität und Lebensqualität.

Wir möchten Sie jetzt bitten, bei der Beschlussfassung aus den heute diskutierten Gründen neben der PASI-100-Response ebenfalls die PASI-75- und -90-Response als patientenrelevante Endpunkte zu berücksichtigen und die kurzfristig nachgereichte Analyse der 52-Wochen-Daten der CLEAR-Studie in die Ableitung des Zusatznutzens einfließen zu lassen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kress, danke an alle, die da waren. Danke, Herr Strömer, dass Sie heute Ihre Praxis zugemacht haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich zu wägen haben und dann auf dieser Basis eine Entscheidung treffen.

Damit können wir diese Anhörung beenden.

Schluss der Anhörung: 13.25 Uhr