

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Ixekizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Juli 2017
von 10.00 Uhr bis 11.38 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Barbus
Frau Sellenthin

Angemeldete Teilnehmer der **Firma Almirall Hermal GmbH (Almirall):**

Herr Dr. Ocker
Frau Dr. Sickold

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

Frau Barthelmes
Herr Dr. Wirth

Angemeldete Teilnehmer der **Firma LEO Pharma GmbH (LEO):**

Herr Dr. Macheleidt
Herr Dr. Wilke

Angemeldete Teilnehmer der **Firma Lilly Deutschland GmbH (Lilly):**

Frau Prof. Dr. Kretschmer
Frau Dr. Leutz
Frau Menne
Herr Dr. Schacht

Angemeldete Teilnehmer der **Firma Medac GmbH (Medac):**

Herr Bahr
Herr Dr. Johannes

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

Herr Dr. Melzer
Herr Dr. Wasmuth

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

Herr Prof. Dr. Augustin

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

Herr Dr. Stavermann

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zum Anhörungsverfahren für Ixekizumab im Rahmen des § 35a SGB V. Als Basis der heutigen mündlichen Anhörung haben wir die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Mai, die Ihnen hinlänglich bekannt ist und zu der Sie auch Stellung genommen haben.

Eine Stellungnahme hat zum einen Lilly Deutschland GmbH als der hier in Rede stehende pharmazeutische Unternehmer abgegeben. Weitere Stellungnahmen haben die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und die DDG abgegeben, dann Herr Professor Dr. Nast als Sachverständiger aus der Praxis, außerdem weitere Hersteller, hier namentlich Novartis, AbbVie, Almirall Hermal, Janssen-Cilag, LEO Pharma, Medac, und als Verbände der Verband forschender Arzneimittelhersteller und der Berufsverband der Deutschen Dermatologen.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Lilly müsste Frau Professor Dr. Kretschmer anwesend sein, die sich umgesetzt hat – jawohl –, dann Frau Dr. Leutz, die jetzt ebenfalls umgesetzt neben Frau Kretschmer sitzt, dann Frau Menne – ja – und Herr Dr. Schacht – er ist auch da. Ferner müsste Herr Barbus für AbbVie da sein – ja –, dann Frau Selenthin ebenfalls für AbbVie – ja –, dann Herr Dr. Ocker für Almirall – ja – sowie Frau Dr. Sickold für Almirall – ja –.

Weiter müsste Herr Professor Dr. Augustin da sein. An dieser Stelle muss ich Sie der guten Ordnung halber fragen: Herr Augustin, Sie sprechen hier auch für die DDG? – Ja, okay; denn das ist ganz wichtig. Dann haben wir Frau Barthelmes und Herrn Dr. Wirth für Janssen – ja –, dann Herr Dr. Macheleidt für LEO und Herr Dr. Wilke für LEO – ihn habe ich gesehen, ja. Es fehlt Herr Bahr für Medac. Es müsste Herr Dr. Johannes für Medac da sein – ja –, dann Herr Dr. Melzer und Herr Dr. Wasmuth für Novartis, Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner für den VfA und dann noch Herr Dr. Stavermann für den BVDD – jawohl, auch da. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Die Anwesenheit ist festgestellt.

Kurzer pflichtgemäßer Hinweis zum Prozedere: Wir führen Wortprotokoll. Nennen Sie deshalb bitte jeweils Ihren Namen und das entsendende Unternehmen oder die entsendende Gesellschaft, bevor Sie das Wort ergreifen. Bitte benutzen Sie das Mikrofon, und dies auch so, dass wir Ihren Beitrag entsprechend für das Protokoll aufzeichnen können.

Bevor ich Frau Kretschmer, wie ich annehme, das Wort gebe, um ein einleitendes Statement abzugeben, möchte ich nur zwei, drei Punkte adressieren, die für uns in der heutigen Anhörung relativ wichtig sind. Wir müssten uns auf alle Fälle über die Frage unterhalten, wie der Stellenwert der Phototherapie in der in Rede stehenden Behandlung ist. Dann stellt sich die Frage, ob Patienten nach Phototherapie mit unzureichendem Ansprechen auf eine biologische Therapie umgestellt werden und ob hierbei zwischen Phototherapie und einer PUVA-Therapie zu differenzieren ist. Weiter sollten wir über die Frage sprechen, ob die Studie RHBZ für die Patientengruppe a) herangezogen werden sollte. Dann sollten wir uns über die Relevanz von PASI 75 und PASI 90 unter der Voraussetzung unterhalten, dass hier signifikante PASI 100-Daten vorliegen. Interessant wäre auch, wie die Studiendauer von 24 Wochen im Kontext einer chronischen Erkrankung einzuschätzen ist. Ebenfalls ganz spannend ist folgende Frage: Wie werden die von der EMA identifizierten Langzeitriskien Infektionen, Neutropenien und maligne Erkrankungen eingeschätzt, die hier adressiert worden sind? Das sind aber nur drei, vier Punkte, die ich jetzt einfach nur auf die Tagesordnung setzen will.

Frau Professor Kretschmer, Sie haben das Wort. Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Herr Vorsitzender, meine Damen und Herren, guten Morgen! Lassen Sie mich zunächst damit beginnen, Ihnen vorzustellen, wen wir heute für Ixekizumab für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psororiasis mitgebracht haben, damit wir Ihre Fragen beantworten können. Das ist ganz außen Alexander Schacht für die Statistik, zu meiner Linken Lisa Menne für Fragen zur Lebensqualität und weitere Zahlen aus dem Dossier und zu meiner Rechten Anke Leutz für die medizinischen Fragen. Ich bin Beate Kretschmer, Market Access; das dürfte bekannt sein.

Lassen Sie mich zunächst mit einer Einordnung beginnen: Was ist Plaque-Psororiasis? – Die mittelschwere bis schwere Plaque-Psororiasis, auch bekannt als Schuppenflechte im allgemeinen Sprachgebrauch, kennzeichnet sich für die Patienten vornehmlich durch rote schuppige Hautareale, die allerdings meist mit starken Schmerzen und mit Juckreiz assoziiert sind. Der Leidensdruck für die Patienten ist groß, und dementsprechend ist auch die Lebensqualität für die Patienten deutlich herabgesetzt. Wenn dann noch diese roten juckenden, schuppigen Hautareale in Bereichen wie am Kopf, an den Händen, den Nägeln oder auch an den Genitalien auftreten, hat das natürlich für die Lebensqualität der Patienten einen noch einmal deutlich verschlechternden Einfluss, und dies ist auch häufig mit einer Stigmatisierung der Patienten verbunden. Von daher sehen wir die mittelschwere bis schwere Plaque-Psororiasis als eine schwerwiegende Erkrankung an, was auch zu den nationalen S3-Leitlinien korrespondiert und von der WHO ebenso gesehen wird.

Bei Ixekizumab zeigt sich wirklich sehr konsistent eine sehr überzeugende Wirksamkeit, und zwar nicht nur bei den bekannten, gerade genannten Parametern wie Reduzierung der roten schuppigen Hautareale, sondern eben auch bei Juckreiz und bei Schmerzen, und auch bei der Lebensqualität sehen wir eine deutliche Überlegenheit, und zwar sowohl in den von uns hier für die Nutzenbewertung präsentierten Studien in der Erstlinientherapie gegenüber MTX und Fumaderm als auch gegenüber Ustekinumab, also einem Biologikum für die Zweitlinientherapie. Deswegen war es für uns überraschend, wie Sie es schon erwähnt haben, Herr Hecken, dass die Erstlinienstudie gegenüber MTX und Fumaderm für die Nutzenbewertung hier nicht akzeptiert wurde. Begründet wurde dies mit der Phototherapie – auch das wurde bereits von Ihnen angesprochen, Herr Hecken –, damit, dass auch Patienten dabei waren, die eine Phototherapie als Vorbehandlung erhalten hatten.

Allerdings ist die Studie unter besonderer Berücksichtigung der Anforderungen an die Nutzenbewertung erstellt worden. Wir haben den Studienärzten, die an der Studie teilgenommen haben, das Einschlusskriterium gegeben, Patienten in die Studie aufzunehmen, die für eine systemische Therapie geeignet sind und die systemisch naiv sind für eine Behandlung. Das heißt, die Ärzte haben nach Versorgungsrealität entschieden und haben in diese Studie diejenigen Patienten eingeschlossen, die jetzt eben darin sind, nämlich Patienten mit Phototherapie und auch Patienten ohne Phototherapie. Daher stellt diese Studie unserer Meinung nach die Versorgungsrealität dar und ist vollumfänglich in die Nutzenbewertung einzubeziehen.

Dies passt auch wiederum zu der S3-Leitlinie, in der die Phototherapie parallel zu einer systemischen Therapie dargestellt wird. Auch eine Untersuchung der vorhandenen PsoBest-Daten, also Versorgungsrealitätsdaten, zeigt identische Voraussetzungen; denn eine Auswertung zeigt, dass 70 Prozent der Patienten, die auf eine systemische Therapie eingestellt werden, zuvor eine Phototherapie erhalten haben. Also auch hier findet sich eine Unterstützung der von uns durchgeführten Studie: Phototherapie ist keine systemische Therapie. Deshalb ist die Erstlinienstudie, so wie wir sie vorgelegt haben, unseres Erachtens vollumfänglich zu berücksichtigen.

Die Ergebnisse, die wir vorgelegt haben, zeigen eine konsistente und hoch wirksame Substanz Ixekizumab in der Majorität der Parameter, wie erwähnt, eben nicht nur PASI, sondern auch Juckreiz, Schmerzen und Lebensqualität. Wenn wir das auf den PASI beziehen, haben wir konsistente Effekte auf den PASI 100. Das heißt, die Patienten haben ein komplett normales Hauterscheinungsbild. Sie sind komplett rötungsfrei, schuppenfrei. Ich glaube, das ist für die Patienten ein erheblicher Vorteil, wenn man von dem Leidensdruck dieser Patienten ausgeht.

Über 60 Prozent der Patienten erreichen diese 100-prozentige Hautklarheit, und dies auch über einen Zeitraum von drei Jahren hinweg. Immerhin über 80 Prozent erreichen ein nahezu erscheinungsfreies Hautbild – das ist der PASI 90 –, und auch dies sehr stabil über drei Jahre hinweg. Sie hatten es bereits erwähnt: Was ist mit PASI 75 und mit 90? Das Ergebnis mit 100 ist das, was mit Sicherheit der für die Patienten relevanteste Output ist. In den Leitlinien werden PASI 75 und PASI 90 als Therapieziel erwähnt, und auch in dem vorhergehenden Verfahren, zu dem hier schon beraten wurde, wurden der PASI 75 und der PASI 90 als patientenrelevante Endpunkte anerkannt.

Wenn wir dann gucken, wie die Patienten auf die Substanz reagieren, dann müssen wir sagen: Wir kriegen, seitdem wir hier in Deutschland im Markt sind, ungestützte Rückmeldungen. Patienten melden sich und berichten darüber, dass für sie die Therapie mit Ixekizumab seit langer Zeit eine deutliche Verbesserung der Symptomatik gezeigt hat. Das schnelle Ansprechen innerhalb von 14 Tagen führt natürlich auch zu einer guten Compliance. Die Patienten sehen ja wirklich, was passiert, und sind damit auch für sich selber sehr zufrieden und bleiben bei der Therapie. Das heißt, für die Patienten können wir mit Ixekizumab hier wirklich deutliche Effekte, konsistente Effekte zeigen, und wir sehen für die Patienten mit der mittelschweren bis schweren Schuppenflechte einen erheblichen Vorteil durch die Therapieoption Ixekizumab. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Kretschmer. – Fragen? Wer möchte? – Herr Vervölgyi.

Herr Vervölgyi: Ich möchte zunächst auf das eingehen, was Sie zu den PASI 75 und 90 gesagt haben. Es ist richtig, dass man in der Studie konsistente Effekte über diese drei Parameter sieht. Ich möchte klarstellen, warum wir uns in dieser Situation für den PASI 100 entschieden haben, weil das meines Erachtens in den Stellungnahmen teilweise missverstanden worden ist.

Meines Erachtens muss man klar herausstellen, dass wir nicht davon ausgehen, dass die Veränderungen, die PASI 75 und 90 bedeuten, nicht patientenrelevant sind. Das steht an einer Stelle im Bericht A1708, das ist richtig; das ist aber an dieser Stelle nicht richtig dargestellt. Die Veränderungen, die der PASI abbildet, sind patientenrelevant – das ist klar –, weil es um die patientenrelevanten Symptome Rötung, Schuppung usw. geht. Wenn man sich anschaut, wie der PASI aufgebaut ist, muss man Folgendes berücksichtigen: Diese Symptome gehen ein und werden für verschiedene Körperstellen ermittelt; die Körperstellen werden gewichtet und gehen gewichtet in die Auswertung ein. Sie haben am Anfang gesagt, neben dem PASI an sich gebe es verschiedene Merkmale wie zum Beispiel Läsionen im Kopfbereich, im Genitalbereich etc., die für die Patienten besonders schwerwiegend sind. Wenn wir uns jetzt aber den PASI und seine Auswertung angucken, so geht zum Beispiel der Kopfbereich mit einem Zehntel in die Auswertung ein, und zwar deswegen, weil man davon ausgeht, dass die Haut am Kopf ungefähr ein Zehntel des Körpers einnimmt. Trotzdem wird das dem unterschiedlichen Stellenwert, den die verschiedenen Körperregionen haben, eigentlich überhaupt nicht gerecht. Deswegen kommt es bei dem PASI zu einer gewissen Unsicherheit in der Interpretation.

Jetzt sind wir in der Situation, dass wir hier drei verschiedene Maße haben, bei denen man sich aus verschiedenen Gründen dafür entschieden hat – das kann einerseits aus inhaltlicher Sicht begründet

sein, andererseits aber auch aus methodischer Sicht, wenn man sich überlegen muss, ob man das Problem des multiplen Testens ansetzt etc. –, hier den PASI 100 einzusetzen. Wie gesagt, das hat, wie wir auch in der Bewertung geschrieben haben, für die abschließende Ergebnisbewertung eigentlich keine Relevanz, weil die Ergebnisse konsistent sind. Aber das ist der Grund, warum es in einer solchen Situation sinnvoll ist, sich das Maß auszuwählen, welches tatsächlich sicher zu interpretieren ist.

Jetzt habe ich noch eine Nachfrage, weil Sie eben erwähnt hatten, das habe sich über drei Jahre gezeigt, konsistent und langanhaltend. Da würde ich gerne nachfragen, woher die drei Jahre kommen; denn die Studien haben jeweils 24 Wochen gedauert.

Zu dem Aspekt „langanhaltende Effekte“ möchte ich anmerken, dass selbst die 24-Wochen-Studien eigentlich gar nicht in der Lage sind, langanhaltende Effekte zu zeigen, und zwar aufgrund dessen, in welcher Art und Weise die Endpunkte erhoben worden sind, weil immer nur ein Ereignis in die Analyse eingeht. Entweder ich schaue mir die Anteile der Patienten an, die zum Ende der Studie in Remission, in Response waren – das heißt, es ist eine Momentaufnahme zum Zeitpunkt 24 Wochen –, oder ich gucke mir die Zeit bis zum ersten Ereignis an. Dann ist natürlich auch nur das erste Ereignis das relevante. Was danach passiert, ist für die Auswertung jetzt erst einmal irrelevant. Man kann anhand der Studie sehr schön sehen, dass Patienten, die in Remission sind, wenn man sich die Zeit bis zum Ereignis anguckt, im Verlaufe der Studie wieder aus der Remission herausgehen. Das heißt, der unzulierende Verlauf der Erkrankung wird auf die Art und Weise, wie das ausgewertet wird, gar nicht richtig abgebildet. Deswegen würde ich im Hinblick darauf, wie die Endpunkte ausgewertet worden sind, vorschlagen, nicht von langanhaltenden Effekten zu reden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte darauf antworten? – Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Lassen Sie mich kurz beginnen. Ich würde dann zu den medizinischen Punkten an Frau Leutz weitergeben.

Sie sprechen von den 24 Wochen. Frau Leutz wird dazu sicherlich noch etwas sagen. Grundsätzlich möchte ich nur sagen: Die 24 Wochen sind hier das normale Regelwerk, was wir immer bekommen, wenn wir in die Beratung zur Nutzenbewertung gehen, bevor wir mit den Dossiers anfangen. Deshalb sage ich an dieser Stelle: Die 24 Wochen erfüllen die Kriterien für chronische Erkrankungen. Aber wie gesagt, wir haben die Studien länger laufen lassen und sind natürlich froh, Ihnen auch diese Daten präsentieren zu können. Nur möchte ich festhalten: Die 24 Wochen sind methodenkonform.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Leutz.

Frau Dr. Leutz (Lilly): Zu Ihrer Frage, woher die Langzeitdaten kommen: Ich gebe Ihnen recht, die Studien, die wir in das Dossier einfließen ließen, nämlich die Ustekinumab-Vergleichsstudie und die Fumarderm-Vergleichsstudie, hatten ihren primären Endpunkt zu 24 Wochen. Dennoch haben wir auch diese Studien weiterlaufen lassen. Wir haben aber zusätzlich Zulassungsstudien, die wir bei der FDA und der EMA eingereicht haben, im Vergleich zu Placebo und zu Etanercept. Diese Studien laufen ja deutlich länger. Sie hatten im Februar dieses Jahres Datenbankschluss. Aus diesem Datenbankschluss liegen uns jetzt Dreijahresdaten vor. Nun haben Sie eben angemerkt, dass die Erkrankung einen unzulierenden Verlauf hat und die Patienten durchaus ihre Remission verlieren. Wir sehen aber in unseren Langzeitdaten, dass nach drei Jahren immer noch 64 Prozent der Patienten ein PASI 100-Ansprechen haben und 88 Prozent der Patienten ein PASI 90-Ansprechen haben. Gerade die hohen Ansprechraten sind also unter Ixekizumab über die Zeit sehr stabil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Herr Vervölgyi.

Herr Vervölgyi: Nur zur Klarstellung: Auch das ist, wenn man sich das nach ein paar Jahren anguckt, natürlich auch wieder nur eine Momentaufnahme. Für den einzelnen Patienten kann man aber eine solche Aussage nicht treffen, weil man gar nicht weiß, wie lange und in welchen Zeiträumen welcher Patient in Remission ist oder in Response, oder?

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

Herr Dr. Schacht (Lilly): Ich würde erst einmal fragen, ob Frau Leutz darauf antworten kann, und dann würde ich das ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Leutz, ich frage Sie im Namen von Herrn Dr. Schacht,
(Heiterkeit)

ob Sie darauf antworten können oder möchten. Wenn ja, bitte ich Sie, das zu tun; anderenfalls gebe ich das Wort an Herrn Dr. Schacht zurück.

Frau Dr. Leutz (Lilly): Vielen Dank. – Ja, natürlich gelten solche Daten aus unseren Studien immer über die gesamte Patientenpopulation und nicht für den einzelnen Patienten. Aber wenn Sie sich solch hohe Ansprechraten mit über 60 Prozent der Patienten PASI 100 angucken, dann hat das natürlich für den individuellen Patienten positiven Nutzen. – Jetzt möchte vielleicht Herr Schacht übernehmen?

(Heiterkeit)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schacht, möchten Sie? – Dann bitte.

Herr Dr. Schacht (Lilly): Vielen Dank. – Wir haben uns auch angeguckt, inwieweit pro Patient über die Zeit dieses Ansprechen erhalten bleibt, und das ist sehr konsistent. Man muss ja auch einmal sagen: Wenn wir 80 Prozent, 90 Prozent PASI 90 haben, kann das daran liegen, dass sich bei PASI 100 vielleicht einmal ein roter Punkt zeigt, der bei der nächsten Untersuchung in vier Wochen wieder weg ist; dann springt man einmal von PASI 100 auf den PASI 90 und anschließend wieder zurück. Aber das bedeutet, dass da ein konsistentes Ansprechen ist. Wenn wir es uns angucken – dieser PASI hat ja Werte zwischen 0 und 72 –, wo denn wirklich diese Patienten auf dem PASI über die Langzeit liegen, so hat die Masse der Patienten einen Wert von unter eins. Null wäre ja PASI 100; aber die Masse der Patienten hat einen Wert von unter eins, die große Majorität. Damit kann man sagen, dass diese Patienten konsistent ein sehr gutes Ansprechen haben. – Danke.

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

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an Herrn Professor Augustin. Mir geht es um den Aspekt der Abgrenzung der systemischen Therapie versus der Phototherapie. Vielleicht können Sie einfach noch einmal aus Ihrer Sicht und auch aus der klinischen Sicht erläutern, ob Sie da einen Unterschied sehen und wie Sie den Stellenwert der Psoralen-Phototherapie sehen.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Vielen Dank. – Phototherapie ist nach Auffassung der Dermatologen keine Systemtherapie. Sie wird – das klang auch schon an – in der Leitlinie und auch im Therapiemanagement separat behandelt. Das liegt an zwei Gründen, zum einen daran, weil die Effekte praktisch

ausschließlich an der Haut stattfinden und keine systemischen Korrelate an Wirkstoffen da sind, und zum anderen daran, weil die Applikationsweise auch so ist.

Man kann bei einer kleinen Untergruppe der Phototherapie, nämlich der systemischen PUVA-Therapie, argumentieren, dass ja etwas in den Körper eingeführt wird, nämlich eine lichtsensibilisierende Substanz, die die Wirkung des UV-Lichtes an der Haut erhöht. Aber diese Substanz wirkt nur dann, wenn tatsächlich auch UV-Therapie von außen als lokale Therapie stattfindet, und auch der Wirkort bleibt die Haut. Insofern ist das eine Ausnahme, die wir auch noch nicht einmal als Systemtherapie führen. Die anderen Photochemotherapien wie die lokale oder die Bade-PUVA sind wiederum rein äußerliche Therapien, sodass wir summa summarum sagen: Phototherapie ist keine Systemtherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich frage einfach noch Herrn Dr. Stavermann, der auch aus der Praxis kommt: Sehen Sie das genauso?

Herr Dr. Stavermann (BVDD): Ich sehe das genauso: Die Phototherapie ist keine Systemtherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Frau Müller und Frau Grell. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich wollte eine Rückfrage an die beiden Experten stellen. – Sie haben eben sehr deutlich gesagt, dass Sie eine Phototherapie nicht als systemische Therapie geben, eben weil die Wirkung in der Haut eintritt und es lokal appliziert wird. Sie haben aber auch klar gesagt, dass eine orale PUVA für Sie ebenfalls nicht unter eine systemische Therapie fallen würde. Habe ich das richtig verstanden? Das frage ich nur noch einmal zur Bestätigung.

Der Grund dafür ist, dass sozusagen die Wirkung erst eintritt, wenn das oral applizierte Psoralen mit der UVA-Strahlung zusammenkommt. Ist das richtig? – Ja. – Und Sie sehen das auch so? – Okay. Das war nur noch einmal zur Bestätigung. – Danke schön.

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

Frau Dr. Grell: Frau Professor Kretschmer, ich möchte gerne eine Frage zu der Zulassung stellen. Sie hatten die Zulassung für Patienten beantragt, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind. Die Zulassung ist ja dann nicht für das volle Anwendungsgebiet ausgesprochen worden, sondern nur für Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen, anders als in den USA. Ich bin über einen Satz im EPAR gefallen, den ich Sie noch einmal zu erläutern bitte. Da steht, dass das CHMP weitere Begründungen von Ihnen angefordert hat, ob Taltz indiziert ist „vor der Behandlung mit Phototherapie“. Daraufhin hätten Sie als Hersteller klargestellt, dass Taltz nicht angezeigt ist „vor der Phototherapie“. Lese ich das jetzt richtig, dass es also „nach“ der Phototherapie angezeigt ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Frau Grell, ich gebe es gerne an die Medizin weiter. Grundsätzlich ist es so: Die EMA und die FDA machen – das ist bekannt – öfter unterschiedliche Texte. Deshalb würde ich sagen, lassen wir uns auf die EMA ein. Aber wenn es okay ist, gibt Frau Leutz Ihnen da nähere Auskünfte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Leutz.

Frau Dr. Leutz (Lilly): Vielen Dank. – Ich gebe Ihnen recht, es ist genau die Diskussion, die wir jetzt auch gerade in diesem Kreise führen, ob die Phototherapie eine systemische Therapie ist, ja oder nein, die eben auch vor der EMA geführt wurde. Angesichts dessen, dass die Phototherapie eben nicht als konventionelle systemische Therapie zu betrachten ist, sondern sozusagen eine eigene Therapieform zusammen mit der topischen Therapie und der systemischen Therapie ist, hat man sich gemeinsam mit der EMA entschlossen, dass Ixekizumab eben nicht schon vor der Therapie eingesetzt werden sollte, da die Patienten für eine systemische Therapie geeignet sein sollen, und das ist unabhängig vom Stellenwert der Phototherapie.

Frau Dr. Grell: Das würde aber dann doch bedeuten, dass die Erstlinientherapie mit der Phototherapie gar nicht von der Zulassung umfasst ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Leutz und dann Frau Menne.

Frau Dr. Leutz (Lilly): Die Erstlinientherapie ist sehr wohl von der Zulassung erfasst, weil der Wortlaut der Zulassung lautet: für alle Patienten, die für eine systemische Therapie geeignet sind. Wenn Sie nun die Phototherapie nicht als systemische Therapie bewerten, befinden wir uns hier weiterhin in der Erstlinientherapie, weil wir bei dieser Einteilung ja von systemischen Therapien sprechen.

Frau Dr. Grell: Aber würde es nicht dem klaren Algorithmus entsprechen, dass ich diese Patienten erst einmal mit topischen Substanzen behandle?

(Zuruf: Topisch, ja!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Menne.

Frau Menne (Lilly): Ja; aber dann ist nicht gesagt, dass unter der topischen Therapie definitiv die Phototherapie sein muss. Es gibt ja eine Reihe an topischen Therapien, die ich vorher einsetzen kann. Ich glaube, das Schlüsselwort ist „grundsätzlich“. Es ging darum, zu sagen: Ixekizumab ist nicht grundsätzlich vor einer Phototherapie zu verordnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Leutz.

Frau Dr. Leutz (Lilly): Ich glaube, wir befinden uns hier gerade in einer gewissen Konfusion: Was bezeichnen wir denn als Erstlinientherapie? Wenn ich Sie jetzt gerade richtig verstanden habe, wäre für Sie die topische Therapie eine Erstlinientherapie. Wir reden im Versorgungsalltag aber eher von einer topischen Therapie, von einer Phototherapie und beziehen uns dann bei den systemischen Therapien auf die Erst- oder die Zweitlinie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Aber das haben Sie ja gerade im Rahmen des Zulassungsprozesses in Europa gesagt: Sie sehen sich nach der Phototherapie. – Also, Entschuldigung, darf ich das vorlesen? Aber es ist ja vielleicht nicht nötig, dass wir uns alle durch Englisch quälen. Aber ich kann es Ihnen auch gerne aus dem EPAR vorlesen:

The CHMP noted that the Applicant had applied for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy and/or phototherapy and requested further justification as to why Taltz should be indicated prior to treatment with phototherapy. In their response the applicant clarified that it was not intended to recommend Taltz treatment prior to phototherapy in the general

psoriasis patient population and therefore agreed to modify the initially proposed indication as follows ...

Dann kommt die jetzt zugelassene – – Ich finde schon: Es ist klar, das ist Zulassungslitrik: Was ist eigentlich eine systemische Therapie? Das kann man von der medizinischen Rationale her sehen. Aber hier ist doch ganz eindeutig, dass Sie im Anwendungsgebiet auf die Phototherapie verzichtet haben. Es geht nur um die Zulassung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zunächst Frau Kretschmer, dann Herr Augustin.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ich glaube, wie Sie erwähnten, Frau Grell, ist das zum Teil Semantik, und das Wort „generell“ steht darin. Uns ist ja auch wichtig – das hören Sie oft von mir –, dass die Patienten entsprechend ihren Bedürfnissen behandelt werden und eben entsprechend des Hautbildes und der Symptomatik behandelt werden. Das heißt, generell sind wir mit Sicherheit eher dabei, eine biologische Therapie später im Algorithmus zu sehen. Nichtsdestotrotz sollte es den Verordnern überlassen bleiben, anhand der Symptomatik der Patienten darüber zu entscheiden, was denn der bestmögliche Behandlungsweg ist. – Vielleicht können die Verordner ein bisschen mehr aus ihrem Alltag darüber berichten, wie sie die Patienten sehen.

Frau Dr. Grell: Ganz konkret noch einmal nachgefragt: Haftet die Firma Lilly für alle Patienten, die keine Phototherapie und keine Lokalthherapie genommen haben, im Rahmen der Produkthaftung oder nicht?

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Zur Produkthaftung und über deren Umfang kann ich Ihnen im Augenblick nichts sagen. Das kann ich Ihnen gerne nachliefern. Das ist eine Frage, auf die ich so nicht vorbereitet bin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann liefern Sie es uns nach. – Herr Augustin, dann Frau Bickel.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Ich würde gern die wunderbar in Englisch zitierte Passage von Ihnen aufgreifen, Frau Grell; denn dort wird letztlich von zwei verschiedenen Dingen gesprochen. Es wird dort die „general psoriasis patient population“ angesprochen und darauf bezogen diese Phototherapie, zumindest in dem von Ihnen herausgezogenen Passus. Wir sprechen aber von der mittelschweren bis schweren Psoriasis, für die primär gar keine topische Therapie indiziert ist, sondern eine systemische Therapie. Das steht auch in der Leitlinie: mittelschwer bis schwer gleich systemische Therapie. Da entfällt jegliche Überlegung zur topischen Therapie, höchstens adjuvant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, Sie haben weitergelesen.

Frau Bickel: Ja. Ich habe noch einmal eine Frage. Ich habe es in der Fachinformation nicht gefunden, jetzt bezogen auf das, was Frau Grell gesagt hat. Steht darin irgendwo etwas, dass vorher die Phototherapie ausprobiert worden sein muss? Ich habe es nicht gefunden; aber vielleicht können Sie mir da weiterhelfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Leutz.

Frau Dr. Leutz (Lilly): In der Fachinformation steht ganz klar, dass Ixekizumab für Patienten zugelassen ist, die für eine systemische Therapie geeignet sind. Dort steht kein Statement zur Phototherapie. Das resultiert aus dem, was Herr Professor Augustin gerade sagte, dass wir uns hier in der In-

dikation der moderaten bis schweren Schuppenflechte befinden und hier für die Patienten eben eine systemische Therapie infrage kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Beantwortet das Ihre Frage, Frau Bickel?

Frau Bickel: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Müller.

Herr Müller: Ich habe eine Frage an die Kliniker, und zwar würde mich interessieren, wie Sie unsere Vergleichstherapie sehen. Wir sagen ja, dass die Patienten mit einem Biologikum – wir nennen da Adalimumab, Infliximab oder Ustekinumab – dann behandelt werden sollten, wenn sie unzureichend auf Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA angesprochen haben. Ich erkundige mich danach, weil das natürlich auch der Streit zu der RHBZ-Studie ist. Wann würden Sie also einen Patienten mit diesen Biologika behandeln? Was müssen Sie vorher sozusagen durchprobiert haben?

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Sie haben in der Aufzählung Fumaderm nicht erwähnt. Das ist eigentlich das Systemtherapeutikum, das wir zusammen mit Methotrexat vorher einsetzen wollen. Ciclosporin A halten wir in der Langzeittherapie für nicht vertretbar und PUVA bei den meisten Patienten auch nicht. Wir setzen in den großen Zentren, aber auch in den Praxen Fumaderm und Methotrexat ein oder haben Kontraindikationen dagegen, bevor wir auf die Second-Line-Biologika gehen.

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

Herr Dr. Stavermann (BVDD): So ist das bei uns auch. Fumaderm ist quasi das Therapeutikum, das wir bei entsprechender Indikation und bei entsprechender Möglichkeit dem Patienten geben, bevor wir dann auf ein Biologikum umsteigen. CSA ist in seiner Anwendung ja auch auf zwei Jahre begrenzt und bei jungen Patienten auch angesichts der möglichen Nebenwirkungen im Hinblick auf Familienplanung usw. nicht indiziert. Ähnliches gilt für MTX, sodass wir uns in den Praxen auf Fumaderm fokussieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in die Runde. – Frau Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Ich habe noch eine Frage an Lilly oder an Herrn Professor Augustin. Ich finde es sehr enttäuschend, dass wir bei Juckreiz und Hautschmerz nichts gesehen haben. Das hat mich eigentlich überrascht, dass die Effekte da so klein sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer beginnt? – Frau Leutz.

Frau Dr. Leutz (Lilly): Im Dossier haben wir in beiden Studien etwas zu Juckreiz und Hautschmerzen vorgelegt und konnten auch hier die überlegene Wirksamkeit von Ixekizumab zeigen. Ixekizumab ist gerade hier, bei Hautschmerzen und bei Juckreiz, sehr gut wirksam.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Also, ich lese hier in der Symptomatik, dass das nicht so überragend war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schacht, dann Herr Augustin.

Herr Dr. Schacht (Lilly): Nur einfach einmal, um auf die RHBZ, also die Erstlinienstudie, einzugehen: In Bezug auf den Juckreiz – da können wir uns eine Reduktion von vier Punkten angucken – haben wir ein relatives Risiko von ungefähr 2,5 gegen Fumaderm, und gegen MTX haben wir keinen Unterschied, aber gegen Fumaderm eben einen 2,5-fach größeren Unterschied.

Im Ustekinumab-Bereich haben wir eine Risikodifferenz von 13 Prozent, was den Juckreiz angeht. Da kann man natürlich jetzt gucken: Okay, beim relativen Risiko haben wir nur eine 1,4-fache Erhöhung, also 40 Prozent mehr relativ. Wenn man sich da die verschiedenen Effektmaße anguckt, hat man bei zwei der drei Effektmaße, also bei der Risikodifferenz und beim Odds Ratio, ebenfalls einen signifikanten Unterschied. Beim relativen Risiko haben wir einen P-Wert von 5,1 Prozent, also haarscharf nominell nicht signifikant. Allerdings muss man sich einfach einmal die absoluten Zahlen angucken: 46 Prozent der Patienten unter Ixekizumab haben eine relevante Verbesserung im Juckreiz und 34 Prozent unter der Vergleichstherapie mit Ustekinumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grell, Nachfrage.

Frau Dr. Grell: Herr Schacht, die Frage, die dahintersteht, betrifft Folgendes: Sie haben überragende Effekte beim PASI 100. Das ist beeindruckend. Warum ist der Juckreiz bei diesen Patienten eigentlich nicht weg? Nach Abheilung der Haut würden wir eigentlich erwarten, dass es hier deutlich größere Effekte gibt, bei einem so großen Effekt auch gegenüber Etanercept. Da sind es ja signifikante Effekte beim Juckreiz. Aber trotzdem scheint es ja, dass das Abheilen der Haut nicht gleichsinnig mit dem Rückgang der Symptomatik an der Haut einhergeht. Das ist so überraschend. – Oder sehe ich das falsch, Herr Professor Augustin?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zuerst Herr Schacht, dann Herr Augustin.

Herr Dr. Schacht (Lilly): Wir sehen bei vielen Patienten, dass der Juckreiz sogar als Erstes anspricht – es gibt Patienten, die berichten, dass der Juckreiz innerhalb von einem Tag deutlich zurückgeht –, und der Juckreiz geht auch parallel mit der Gesamtsymptomatik zurück. Allerdings wird nach Juckreiz gefragt, und natürlich kann es auch sein, dass bei bestimmten Patienten noch ein Juckreiz da ist, selbst wenn die Haut komplett abgeheilt ist. Ich weiß nicht, Juckreiz kann ja auch noch aus anderen Gründen da sein. Aber in der Studie sieht man diesbezüglich eine deutliche Überlegenheit über alle Subgruppen hinweg.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Ich denke, an der klinischen Bedeutung der Minderung von Juckreiz durch Ixekizumab besteht kein Zweifel. Aber wir haben tatsächlich dieses Phänomen, Frau Grell, dass auch bei PASI 100 laut unserer sämtlichen Registerdaten 20 Prozent der Patienten das Gefühl haben, sie hätten gar keine komplette Abheilung. Das wird meistens an Restsensationen und Hyperpigmentierung, also Pigmentveränderung auch nach Abheilung, festgemacht. Das heißt, es verbleibt bei etwa 20 Prozent ein residueller Zustand, der noch gefühlt und der auch noch gesehen wird, was im Übrigen auch erklärt, dass PASI 100 nicht der beste Endpunkt ist; dazu sage ich nachher noch etwas. Die Erklärung dafür auf physiologischer Ebene fehlt uns; aber wir beobachten es über alle Medikamente. Das dürften auch diejenigen sein, die hier bei Ixekizumab eine Rolle spielen.

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

Frau Dr. Müller: Ich hätte eine Frage dazu, wie es sich mit dem Juckreiz bei nicht betroffenen Patienten mit trockener Haut verhält, die Psoriasis-Patienten oft haben. Wissen die Experten da etwas, wie sozusagen die Basisrate ist?

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Sie meinen, bei nicht Hautkranken?

Frau Dr. Müller: Bei nicht von Psoriasis akut Betroffenen, ohne Effloreszenzen usw., also nicht unbedingt nur direkt nach einer Therapie. Es geht mir darum, wie überhaupt die Basisrate ist, weil trockene Haut ja beispielsweise auch schon Juckreiz verursachen kann.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Wenn Sie mich direkt fragen: Quälender Juckreiz kommt in der Allgemeinbevölkerung – wir haben 12.000 erwachsene Personen untersucht – bei 17 Prozent vor. Das ist ein sehr weit verbreitetes Symptom, auch ohne Erscheinungen an der Haut. Speziell bei Psoriasis ist es so, dass meistens die Läsionen jucken, also die entzündete oder ehemals entzündete Haut juckt, nicht die Haut insgesamt, anders als bei Neurodermitis, bei der der Juckreiz häufig am ganzen Körper auftritt, auch durch die sehr trockene Haut, und auch noch einmal als viel quälender erlebt wird. Insofern ist Juckreiz ein ernst zu nehmendes Symptom bei Psoriasis, aber bei Weitem nicht so im Vordergrund wie bei Neurodermitis und anderen Ekzemen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Ich hatte einleitend ja die von der EMA genannten Problematiken Langzeitrisiken, Infektionen, Neutropenien und maligne Erkrankungen sowie die Frage angesprochen, wie Sie das einschätzen. Dazu habe ich noch nichts gehört. Möchte dazu jemand etwas sagen? – Bitte schön.

Frau Dr. Leutz (Lilly): Zu den Infektionen ist zu sagen: Wie bei den anderen Biologika bei der Schuppenflechte auch, greifen die Biologika immunmodulatorisch in den Körper ein und führen damit zu einer erhöhten Rate an Infektionen. Allerdings ist festzuhalten, dass die häufigsten Infektionen Nasopharyngitis und Infektionen des oberen Atemtraktes sind. Es gab keinen Unterschied in den Zulassungsstudien zwischen den Dosierungen von Ixekizumab und Placebo. Insgesamt waren die Infektionen meistens mild bis moderat.

Zu den malignen Erkrankungen ist zu sagen, dass die Zeit der Zulassungsstudien und der im Dossier vorgelegten Studie natürlich zu kurz ist, um eine abschließende Aussage über maligne Erkrankungen zu treffen. Bisher können wir sagen: Wir sehen kein Signal, dass man auf eine bestimmte Malignität besonders achten müsste oder dass es hierauf einen Hinweis gäbe.

Außerdem hatten Sie zu den Neutropenien noch eine Frage. Zu ihnen ist zu sagen: Man sieht unter Ixekizumab in 9 Prozent der Fälle eine Neutropenie; aber nur in 0,1 Prozent der Fälle waren diese Neutropenien schwerwiegend. Die meisten der Neutropenien sind mild. Es gab keine klare Assoziation zwischen Neutropenien und Infektionen. Es gab keine febrilen Neutropenien. Abschließend muss man selbstverständlich sagen: Eine Neutropenie ist ein Laborbefund und muss natürlich immer im klinischen Kontext gesehen werden, wie es dem Patienten geht.

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

Herr Müller: Eine Rückfrage dazu. Es ist hier insofern interessant, weil es eine neue Wirkstoffklasse ist, die wir in die Behandlung einführen. Es wirkt ja anders als die bisherigen Biologika. Deswegen frage ich Sie, ob die jetzigen Aussagen auch auf die zitierten Dreijahresdaten zutreffen. Welche Ergebnisse liegen da zu Nebenwirkungen vor? Liegen sie im Dossier vor, oder können wir sie irgendwo veröffentlicht ansehen?

Ich würde auch die Kliniker fragen, wie sie das einschätzen, welche Erfahrungen sie bisher mit dem Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu den bislang üblichen Biologika haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir mit Frau Leutz an; dann Herr Augustin und Herr Stavermann, bitte.

Frau Dr. Leutz (Lilly): Die Daten liegen nicht im Dossier vor, da sie aus den Zulassungsstudien stammen, die angesichts des Vergleichs mit Placebo und Etanercept für das Dossier nicht eingefügt wurden, weil hiernicht die adäquate zVT mitgeführt wurde. Da der Datenbankschluss erst im Februar dieses Jahres war, befinden sich die Daten gerade in der Veröffentlichung. Sie sind noch nicht veröffentlicht. Aber die Daten sind vollkommen konsistent. Wir haben also keine neuen Signale gesehen. Es gibt keine Hinweise darauf, dass sich irgendetwas an dem Sicherheitsprofil von Ixekizumab geändert hat.

Herr Müller: Ja, gut. Aber ganz konkret: Es sind dann offenbar dieselben Signale bestätigt, die die EMA identifiziert hat; denn wenn Sie jetzt sagen, Sie haben keine neuen Signale entdeckt, dann schließe ich daraus, dass die Daten, die Ihnen jetzt vorliegen, zu den Langzeitdaten offensichtlich in einigen Risikobereichen in den Studien positive Effekte haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Leutz noch einmal. Wiederholen Sie jetzt noch einmal, dass Sie zu den malignen Erkrankungen auch nach drei Jahren noch keine Daten haben?

Frau Dr. Leutz (Lilly): Ich wollte nur sagen: Ich gebe Ihnen recht, dass das Sicherheitsprofil gleich geblieben ist. Sie müssen aber in Rechnung stellen, was man an den Zulassungsstudien schon sieht: Etanercept wird als sehr sicheres Biologikum wahrgenommen, und das Sicherheitsprofil von Ixekizumab gleicht dem von Etanercept, hat also ein sehr gutes Sicherheitsprofil zugunsten der Patienten.

Herr Müller: Das sind zwar noch nicht die Daten, aber – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wann ist denn mit der Veröffentlichung zu rechnen? Sie haben gesagt, es ist in der Vorbereitung. Sie haben eben vorgetragen – nur, damit wir das einfach noch einmal sauber hier auf dem Tisch haben –, die EMA hat identifiziert, dass es ein Infektionsrisiko gibt; das spielt sich in den oberen Nasenbereichen und Gott weiß wo ab, ist also weniger gravierend. Dann haben Sie gesagt: Bei den Neutropenien kommt es darauf an, welche Schweregrade es da gibt. Sie nannten X Prozent, aber dann nur 0,1 Prozent, die eine klinische Relevanz hatten, die in irgendeiner Form Behandlungsbedürftigkeit oder Sonstiges ausgelöst haben. Sie sagten, zu den malignen Erkrankungen hätten Sie, weil es eben ein Langzeitphänomen ist, noch keine Erkenntnisse. Das waren die Voraussetzungen, und das war das, was die EMA identifiziert hat.

Hat sich dieses Bild in der jetzt zur Veröffentlichung geplanten Dreijahresbetrachtung von den Tendenzen her bestätigt, sodass Sie sagen, jawohl, die Signale sind da, aber sie sind eben in der Form zu relativieren, wie Sie es dargestellt haben, oder gibt es da irgendeine andere Tendenz?

Frau Dr. Leutz (Lilly): Nein, das haben Sie gerade so zusammengefasst, wie ich das gerne ausdrücken wollte. Es gibt keine neuen Signale. Die Signale, die wir schon in Zulassungsstudien zu Beginn sahen, haben sich bestätigt, und in der Regel handelt es sich um milde bis moderate unerwünschte Ereignisse, die wir unter Ixekizumab sehen. Es gibt bisher keinen Hinweis auf größere Bedenken beim Einsatz von Ixekizumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wann bekommen wir die Veröffentlichung?

Frau Dr. Leutz (Lilly): Das dürfte ich vielleicht an Herrn Schacht weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schacht.

Herr Dr. Schacht (Lilly): Wir veröffentlichen die Langzeitdaten regelmäßig auf internationalen Kongressen. Da der Datenbankschluss jetzt im Februar war, können Sie damit rechnen, dass sie auf den nächsten internationalen Kongressen, also dem EADV hier in Europa bzw. dem AAD in Amerika, gezeigt werden. Zu den Publikationen dafür: Das Full Paper wird im Moment geschrieben und wird demnächst veröffentlicht werden. Normalerweise dauert dieser Veröffentlichungsprozess ungefähr ein Jahr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aha.

Herr Dr. Schacht (Lilly): Aber wir können natürlich die Daten vorlegen, oder?

(Frau Prof. Dr. Kretschmer [Lilly] nickt.)

– Wir können die Daten nachreichen, wenn das gewünscht ist.

Wie gesagt, wir haben den Datenbankschluss im Februar gemacht, und wir bereiten gerade die Publikation vor. Von daher haben wir diese Daten. Meines Erachtens sind es 12.000 Patientenjahre, also sozusagen äquivalent, als wenn man 12.000 Patienten über ein Jahr oder 4.000 Patienten über drei Jahre behandeln würde. Wir haben ja die Studien schon sehr lange laufen, und die Zulassungsstudien haben eine Nachbeobachtungszeit von insgesamt fünf Jahren. Diese Studien sind sehr, sehr groß; darin sind mehrere Tausend Patienten eingeschlossen. Es waren wohl ungefähr 4.000 Patienten, die insgesamt in diese Studie eingeflossen sind und die dann alle mit Ixekizumab über eine Zeit beobachtet werden. Daher bekommen wir diese Langzeitdaten in einer relativ hohen Qualität. – Die Frage, wie dies in der Klinik ist, würde ich gerne an die Fachgesellschaften übergeben.

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

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Ixekizumab ist zum 1. März in Deutschland zugelassen und verordnungsfähig gewesen. Wir haben unter 1.200 Patienten in meinem Zentrum momentan 40 Patienten, die Ixekizumab bekommen, und haben bisher keines dieser Signale – Leukopenien, mukokutane Candidose-Infektionen – gesehen, aber wie gesagt, Fallzahl N = 40.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Stavermann.

Herr Dr. Stavermann (BVDD): Zu den Zulassungsdaten haben wir auch keine anderen Daten. Am 1. März sind wir in der Niederlassung eingestiegen. Wir haben die Zahlen aus den Publikationen. Aus unserer Praxis haben wir zehn Patienten seit Mitte März auf dem Medikament, und wir sehen beim Controlling keines dieser Zeichen in den Nebenwirkungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Frau Teupen, Frau Müller.

Frau Teupen: Das hat sich erledigt. Die Fragen wurden gerade schon gestellt.

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

Frau Dr. Müller: Ich ziehe zurück.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich würde gerne an Herrn Professor Augustin folgende Frage richten: Sie hatten eben ausgeführt, Sie würden gerne noch einmal etwas zum PASI 100 sagen – das würde mich interessieren –, dass Sie das gar nicht als den so patientenrelevanten Endpunkt ansehen, wenn ich das richtig verstanden habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Augustin, jetzt kreieren Sie den neuen Endpunkt. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Nein, ich kreierte gar nicht den neuen, sondern ich bitte Sie alle, anderthalb Jahre zurückzudenken. Da haben wir an gleicher Stelle auch schon festgestellt, dass die relevanten Endpunkte wissenschaftlich wie klinisch PASI 75 und 90 sind. PASI 100 ist nach unserer Auffassung weniger geeignet, sowohl in der Nutzenbewertung an dieser Stelle wie auch im klinischen Kontext. Das ist nicht nur unsere Meinung, sondern das ist weltweit der Standard. Ich möchte es noch einmal betonen, weil wir hier die gleichen Erkenntnisse vorliegen haben. Als es damals vor anderthalb Jahren um Secukinumab ging, haben wir jede Menge zitiert, und dieser Sachstand ist noch da.

Die Leitlinie in Deutschland wird jetzt gerade neu aufgelegt. Ich verrate kein Geheimnis, dass wir wiederum PASI 75 und 90 als Endpunkte definieren und empfehlen, nicht PASI 100.

Frau Bickel: Ja, aber könnten Sie noch einmal kurz erläutern, warum jetzt nicht PASI 100? Das fehlt mir jetzt noch in der Begründung.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Bei PASI 75 und 90 hat der weit, weit überwiegende Anteil der Patienten eine subjektiv erlebte hohe Verbesserung. Die Lebensqualität liegt bei diesen Endpunkten 75 und 90 weitgehend im Normbereich, was DLQI null bis eins wäre. Wenn wir Patienten fragen, die PASI 75 erreicht haben, aber nicht PASI 90, dann sagen über 90 Prozent, sie sind mit dem Erreichten zufrieden. Das ist also quasi die konvergente Validität dieser Endpunkte PASI 75 und 90. Das andere ist, dass PASI 100 durchaus von Patienten nicht so wahrgenommen wird und zwischen PASI 90 und 100 aus Patientensicht kein Unterschied empfunden wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Vervölgyi: Ich habe dazu noch eine kurze Nachfrage. Als wir eben über den Juckreiz sprachen, erwähnten Sie, dass sogar Patienten, die in Remission sind, gegebenenfalls noch Beschwerden in Form von Juckreiz haben. Ich frage mich gerade, jetzt ganz ab von dem Reponse-Kriterium, was wir anwenden, 75, 90 oder 100, ob der PASI auf Basis – – Also, das kann der dann gar nicht abbilden, oder, weil das aus dem weder erhoben noch ausgewertet wird und gar nicht berücksichtigt wird? Die Frage ist ja: Ist der PASI dann alleine, weil es ja regelhaft der primäre Endpunkt in den Psoriasis-Studien ist und dies gegebenenfalls auch schon sehr lange, weil er solche Beschwerden nicht abbilden kann, überhaupt als alleiniges Maß geeignet, um den Behandlungserfolg zu messen?

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Der PASI hat Nachteile in vielerlei Hinsicht, aber ist das absolut gängigste und durchaus auch valide Instrument, wobei tatsächlich Schwächen darin bestehen, dass subjektive Symptome nicht aufgegriffen werden. Das ist eben ein objektiver und von Dermatologen unabhängig vom Patienten zu erhebender Score, der eine Berechtigung hat. Aber in den Studien werden deswegen auch die Lebensqualität und weitere Symptome erhoben, und sie sind ja nicht diskordant, sondern haben im Delta durchaus eine Korrelation und schaffen bei einigen Patienten noch zusätzliche Informationen. Aber ich meine, an dieser Stelle und in den Studien, die jetzt stattfinden, ist der PASI mit Berechtigung im Einsatz, weil wir noch nichts Besseres haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Vervölgyi: Ich habe jetzt noch eine ganz andere Frage. Es geht erneut um die Studie RHBZ, und zwar um die Ersetzungsstrategien, die da angewendet worden sind.

Soweit ich das richtig im Kopf habe, wird bei den stetigen Endpunkten ein sogenanntes modified Baseline-Observation-Carried-Forward verwendet. Das heißt, für alle Patienten mit fehlenden Werten wird deren Baseline-Wert ersetzt. Dazu habe ich, weil dies erst einmal eine recht ungewöhnliche Art der Ersetzung ist, die Nachfrage, ob Sie erläutern könnten, warum Sie sich genau auf diese Ersetzungsstrategie fokussiert haben und warum Sie nicht andere gewählt haben, zum Beispiel LOCF, MMRM oder sogar die Multiple Imputation, die sicherlich mehr Informationen bietet und gegebenenfalls auch mit weniger starken Annahmen behaftet ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Dr. Schacht.

Herr Dr. Schacht (Lilly): Bei all diesen Analysen, ob das jetzt bei Last-Observation-Carried-Forward ist – man nimmt den letzten Punkt in der Beobachtung und schreibt ihn fort – oder bei MMRM, bei dem man annimmt, dass die Patienten, die aus der Studie herausfallen, sich genauso verhalten wie die Patienten, die in der Studie bleiben, oder auch beim Multiple Imputation hat man immer Annahmen, genauso wie bei mBOCF. Die qualitativen Unterschiede in diesen Annahmen sind relativ gering.

Für mich ist eigentlich am relevantesten, wie man das Ganze interpretiert. Wir gehen davon aus, dass Patienten, die die Therapie abbrechen, nicht mehr auf die Therapie ansprechen, nicht mehr von der Therapie profitieren. Das ist auch durch Daten gestützt. Wenn man Patienten anguckt, die die Therapie abbrechen, dann verlieren sie über die Zeit hinweg ihr Ansprechen und gehen zurück auf nahezu Baseline. Von daher macht es klinisch Sinn, den Baseline-Wert für diese Patienten zu ersetzen.

Wir haben uns deswegen hauptsächlich bei allen Response-Analysen, also bei allen binären Analysen, angeguckt, wie viele Patienten nach 24 Wochen noch auf Therapie sind und von der Therapie profitieren, also die sogenannten Non-Responder-Imputation-Analysen. Das sind diese primären Analysen, die auch weltweiter Standard bei dieser Erkrankung sind. Wir bekommen von den Klinikern immer gesagt, das sei das, was am meisten Sinn mache und was sie interessiere: Wie viele von den Patienten, denen ich jetzt diese Therapie verschreibe, werden in 24 Wochen noch auf Therapie sein und ein Ansprechen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Herr Vervölgyi und dann Frau Müller.

Herr Vervölgyi: Dazu habe ich eine Nachfrage. Bei binären Endpunkten haben Sie recht: Non-Responder Imputation ist eigentlich etwas Ähnliches, wobei es dabei natürlich darum geht, am Ende Hopp oder Top zu sagen. Bei den stetigen Endpunkten geht ja viel mehr Information ein. Gerade bei einem solchen Verlauf, der undulierend ist und sich ändern kann, bei dem es gegebenenfalls zu Verstärkungen der Symptomatik kommt etc., ist die Frage, ob das, wenn man tatsächlich den Baseline-Wert assoziiert – was man de facto macht, ist ja, dass man eigentlich die komplette Therapiephase ignoriert; das ist das, was man bei dem BOCF macht –, tatsächlich angemessen ist. Vor allen Dingen muss man überlegen, gerade in dieser Studie, in deren Verlauf sehr viele Patienten im Vergleichsarm abbrechen – allein wegen UE brechen schon knapp 40 Prozent der Patienten ab –, ob man nicht irgendwann Behandlungen mit nichts vergleicht, wenn man bei diesen Endpunkten so vorgeht.

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

Herr Dr. Schacht (Lilly): In der Tat brechen sehr viele Patienten im Fumaderm-Arm die Behandlung ab, vor allen Dingen wegen Nebenwirkungen, und diese Patienten können dann auch nicht mehr von der Behandlung profitieren. Das ist ja das, was ich gesagt habe. Deswegen macht es auch Sinn, für diese Patienten in der Analyse anzunehmen, dass sie entweder keinen Response haben – bei den Responder-Analysen – bzw. dass sie im Grunde genommen wieder zum Baseline-Wert zurückkommen.

Das ist vor allen Dingen bei unserer modified Baseline-Observation-Carried-Forward-Analyse der Fall, bei der alle, die wegen Nebenwirkungen ausfallen, den Baseline-Wert bekommen. Patienten, die aus allen anderen Gründen ausfallen, bekommen ja den LOCF-Wert. Bei ihnen nehmen wir an: Wenn sie vielleicht einfach nur umgezogen sind und deswegen aus der Studie herausfallen, haben sie vielleicht eine Therapie an einem anderen Ort; da nehmen wir sozusagen dann den besten Wert, den Wert, den sie unter Therapie erreicht haben, an. Von daher macht diese Analyse klinisch Sinn, und sie entspricht am ehesten noch dieser Non-Responder-Imputation-Analyse für die binären Endpunkte. Natürlich wollen wir, dass die Analysen für die binären Endpunkte genauso und ähnlich zu interpretieren sind wie die Analysen für die stetigen, für die kontinuierlichen Endpunkte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt eine Nachfrage dazu von Frau Müller; dann wieder Herr Vervölgyi.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich habe immer noch nicht ganz verstanden, wie Ihre Ersetzungsstrategie ist. Sie haben es jetzt ein bisschen genauer erläutert. Ich habe das so verstanden, dass Sie diese Baseline-Beobachtungen modifiziert haben, und zwar, dass Sie sie für Patienten verwendet haben, die wegen Safety-Bedenken heraus sind. Da sind Sie praktisch auf die Baseline-Werte zurückgegangen und haben die Behandlungsphase außer Acht gelassen, haben gesagt, Sie gehen davon aus, als wären die gar nicht behandelt worden. Für diejenigen Patienten, die aus anderen Gründen die Therapie abgebrochen haben, zum Beispiel mangelndes Ansprechen usw., haben Sie die letzte verfügbare Beobachtung verwendet, also Last-Observation-Carried-Forward. Habe ich das richtig verstanden?

Herr. Dr. Schacht (Lilly): Ja, das ist korrekt so. Natürlich nehmen wir nicht an, dass die Patienten keine Therapie bekommen haben, sondern wir nehmen nur an, dass sie dann später, in der Langzeit, nicht mehr von dieser Therapie profitieren können. Wir gucken uns ja an: Was ist die Response oder was ist der Benefit für den Patienten in der Langzeit? Wenn sie nach Woche 2 die Behandlung wegen einer Nebenwirkung abgebrochen haben, können wir davon ausgehen, dass sie in Woche 24 keinen Benefit mehr von dieser Therapie haben. Das ist die klinische Interpretation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Frau Müller, dann Herr Vervölgyi.

Frau Dr. Müller: Jetzt habe ich das ein bisschen besser verstanden. Sie würden das praktisch als eine konservativere Herangehensweise sehen, als wenn Sie für alle Patienten beispielsweise Last-Observation-Carried-Forward gewählt hätten, weil Sie sozusagen auf den Baseline-Wert zurückgehen und sagen, wir gehen davon aus, dass diejenigen, die wegen UEs abbrechen, langfristig gar nicht profitieren. Sehen Sie das so? Sehen Sie das als konservativere Methode bezüglich des Behandlungserfolgs?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schacht.

Herr Dr. Schacht (Lilly): Ich glaube, „konservativ“ ist an dieser Stelle nicht das richtige Wort; vielmehr geht es darum, was die klinische Frage ist. Wenn ich die klinische Frage stelle, was bei Behandlungsabbruch meine Response ist, dann muss ich LOCF nehmen, weil das dann die Analyse-methode oder die Imputations-, die Ersetzungsmethode ist, die meine Frage beantwortet. Wenn ich wissen möchte, wie viele Patienten nach 24 Wochen auf die Therapie ansprechen und noch von ihr profitieren, dann macht mBOCF mehr Sinn. Das ist nicht konservativ oder liberal oder irgendetwas, sondern es geht darum: Was ist die klinische Frage? Mein Verständnis ist: Die klinisch relevante Frage ist, wie viele der Patienten, denen ich die Therapie verschreibe, davon in Woche 24 profitieren; diejenigen darunter, die vorher ausscheiden, können nicht mehr davon profitieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Damit sind wir heute bei dem, was Herr Vervölgyi eben gesagt hat, ein bisschen despektierlich: Vergleiche ich dann nicht am Ende einen Wirkstoff mit nichts mehr? – Herr Vervölgyi, Sie hatten sich gemeldet; dann Herr Müller.

Herr Vervölgyi: Ich bin nicht ganz sicher, ob ich Ihnen folge, was die klinische Frage angeht, weil ich glaube – wir haben eine 24-Wochen-Studie –, die klinische Frage ist doch eigentlich, wie es den Patienten in diesen 24 Wochen geht, aber nicht, wie es den Patienten an dem Tag, sechs Monate von jetzt ab gesehen, geht. Meines Erachtens ist das nicht die richtige Fragestellung.

Das heißt, was man eigentlich beobachten müsste, ist die Symptomlast über die Zeit. Das ist meines Erachtens das, was man messen müsste, um zu erfahren: Wie geht es den Patienten denn jetzt, wenn ich mit den Therapien beginne? Fumaderm ist, wie wir gerade gehört haben, eigentlich der Standard in der Erstlinientherapie. Das wird maßgeblich angewendet, wahrscheinlich auch deshalb, weil es dem Patienten einen gewissen Nutzen bringt. Deswegen ist es schon wichtig zu wissen: Wie verhalten sie sich, bevor sie wegen UE abbrechen? Wir wollen ja endpunktspezifische Aussagen treffen, aber was man hier implizit macht, ist eine Nutzen-Schaden-Abwägung innerhalb dieses Endpunktes, weil man nämlich für Patienten, die wegen UE abbrechen, davon ausgeht, sie hätten überhaupt keinen Benefit gehabt, auch nicht im Verlauf der Behandlung. Das ist meines Erachtens nicht sachgerecht.

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

Herr Dr. Schacht (Lilly): Dafür muss man dann natürlich unterschiedliche Analysen machen. Entweder guckt man sich an, was an Woche 24 herauskommt, oder man guckt sich zum Beispiel die Zeit bis zum ersten Ansprechen an, und dann vergisst man alles, was darüber hinaus passiert. Konsistent, unabhängig davon, wie wir das analysiert haben, sehen wir aber erhebliche Effekte zugunsten von Ixekizumab über die verschiedenen Wirksamkeitsendpunkte.

Umgekehrt ist es natürlich auch so der Fall: Wenn man sozusagen die Exposition anguckt und sagt, okay, die Fumaderm-Patienten sind dann weniger lange auf Behandlung, dann muss man sich das natürlich auch bei den Sicherheitsparametern angucken. Sofern man bei den Sicherheitsparametern sieht, die Fumaderm-Patienten hatten weniger Zeit, um auf Therapie zu sein, dann bedeutet das ja, dass die AEs noch höher gewichtet werden müssten. Das haben wir in unserem Dossier dargelegt, indem wir gesagt haben: Wenn man für die Expositionszeit adjustiert und die Fumaderm-Patienten weniger Expositionszeit haben, wobei diese Zeit in den Nenner eingeht, dann ist natürlich die Rate an AEs höher. Man muss sich also beide Seiten der Medaille angucken. Auf der Wirksamkeitsseite kann man sich die Zeit bis zum ersten Ansprechen oder auch das Ansprechen über die Zeit angucken, dann muss man sich aber auf der Safety-Seite auch sagen, okay, weniger Expositionszeit, und in dieser Expositionszeit habe ich dann sogar noch mehr AEs.

Außerdem: Das Problem mit den Dropouts hat man trotzdem, wenn man über die Zeit anspricht. Wenn ich also einen Patienten habe, der nach zwei Wochen aus der Therapie herausgefallen ist, dann kann ich trotzdem nicht sagen, wie das mittlere Ansprechen über 24 Wochen ist, weil von den 24 Wochen 22 Wochen fehlen. Das von Ihnen angesprochene Vorgehen, man müsste sich angucken, wie das mittlere Ansprechen über die Zeit ist, löst ja das Problem der Dropouts nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Müller und dann Herrn Mayer.

Herr Müller: Ja, ich bin jetzt auch ein bisschen irritiert, weil Sie mit einer solchen doch ungewöhnlichen Strategie im Prinzip alle anderen Therapieoptionen komplett ignorieren. Wir sollen ja hier vergleichen, was Ihr Produkt gegenüber den Therapiemöglichkeiten bringt. Natürlich akzeptieren wir, dass Sie sich in einer Studie eine Strategie aussuchen. Allerdings können Sie nicht sagen, wenn ein Patient wegen einer Nebenwirkung einen Dropout hat, dann setzen Sie ihn sozusagen wieder auf 100. Damit negieren Sie ja, dass es für die Psoriasis-Patienten, wie wir gerade von Professor Augustin gehört haben, mindestens Fumaderm und MTX als Standardtherapien gibt, die wir Ihnen hier ja auch nennen. Deswegen meine Frage: Haben Sie denn die klassischen zum Beispiel LOCF-Analysen auch im Dossier eingereicht? Denn wir werden hier noch darum ringen müssen, ob wir uns diese Studie angucken oder nicht. Wenn das jetzt schon daran scheitert, dass Sie eine so ungewöhnliche Ersetzungsstrategie haben, die das dann sozusagen erschwert, dann wäre das ungünstig.

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

Herr Dr. Schacht (Lilly): Diese Ersetzungsstrategie ist wissenschaftlicher Standard in diesem Bereich. Von daher würde ich sie nicht als ungewöhnlich bezeichnen. Wir haben diese Analysen auch mit MMRM und LOCF gemacht, und die Aussagen sind konsistent. Es gibt da also keine qualitativen Unterschiede, was den Gesamtnutzen angeht. Wir können die Analysen auch nachreichen, falls das erwünscht ist.

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

Herr Dr. Mayer: Ich wollte kurz nachfragen, ob ich das verstanden habe. Es würde aber auch ein Patient, der zum Beispiel nach 20 Wochen im Vergleichsarm wegen Nebenwirkungen ausscheidet, praktisch auf null gesetzt werden, und man antizipierte dann, dass zur Woche 24 die Ixekizumab-Patienten sozusagen ewig so weitermachten und nicht möglicherweise nach Woche 26 wegen Nebenwirkungen immunologischer Natur ausschieden? Das heißt, alleine hier würden möglicherweise vier Wochen unterschiedliche Therapiedauer dazu führen, dass der Vergleichsarm auf null gesetzt wird und der Interventionsarm maximal gewertet wird? Das sehe ich jetzt so bei dieser Auswertemethodik. Ihr Beispiel mit zwei Wochen ist ja irgendwie nachvollziehbar; aber die Beispiele, die jenseits von zehn, zwölf oder 20 Wochen herausfielen, bekämen damit ihre Wirksamkeit im Kontrollarm völlig negiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe jetzt Tausende Wortmeldungen beim pharmazeutischen Unternehmer. Wer möchte? – Frau Leutz.

Frau Dr. Leutz (Lilly): Um das Ganze aus nichtstatistischer Sicht umzuformulieren, was vielleicht etwas einfacher greifbar ist: In der Fumaderm-Vergleichsstudie haben wir gesehen, dass fast die Hälfte der Patienten die Therapie mit Fumaderm abbricht, und zwar wegen Nebenwirkungen, und das aber zu Beginn der Therapie. Die meisten Abbrüche geschehen bis Woche 8, dann noch ein paar bis Wo-

che 12, und dann haben die Patienten die Therapie abgebrochen, überwiegend wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen. Diejenigen Patienten, die dann auf der Fumaderm-Therapie bleiben, haben auch ein gewisses klinisches Ansprechen. Aber ich denke, egal, welche statistische Methode Sie benutzen werden, Sie werden immer die überlegene Wirksamkeit von Ixekizumab im Vergleich zu Fumaderm sehen, und Sie werden nicht diese hohen Abbruchraten unter Ixekizumab sehen, wie wir sie in der Studie unter Fumaderm gesehen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe Sie jetzt richtig verstanden, Sie haben verschiedene Ersetzungsstrategien gerechnet, einfach einmal so? Das übliche Vorgehen ist, dass man sich überlegt, was sinnvoll ist, und dann eine Strategie wählt, und nicht, dass man verschiedene rechnet. Sie haben es aber gemacht. Entschieden haben Sie sich dann für diese Strategie, die, so muss ich jetzt sagen, mir vorher nicht bekannt war. Aber Sie sagen ja, das sei der Standard. Aber gerechnet haben Sie auch Last-Observation-Carried-Forward. Das hieße, Sie haben diese Daten auch mit einer anderen Ersetzungsstrategie, nicht mit dieser für den Vergleichsarm sehr, sehr konservativen Schätzung für den Behandlungserfolg, sondern Sie haben auch eine Analyse gerechnet, bei der Sie unabhängig von der Zahl der Therapieabbrucher sozusagen den Therapieeffekt zum Zeitpunkt des Abbruchs fortschreiben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schacht.

Herr Dr. Schacht (Lilly): Wir haben ja auch die sogenannte Observed-Cases-Analyse im Dossier dargestellt, bei der wir bei allen Patienten, die sozusagen das optimale Ansprechen zeigen, also nur den Patienten, die noch auf Therapie sind, gucken, wie bei ihnen das Ansprechen im Vergleich zum Behandlungsarm ist. Selbst da, sozusagen im für Fumaderm optimalen Fall, sieht man einen signifikanten Unterschied. Observed Cases bedeutet: Wir gucken uns alle Patienten an, die noch auf Therapie sind, und gucken uns hinsichtlich dieser Patienten an, wie sie profitiert haben. Das ist sozusagen die für den Vergleichsarm günstigste Analyse. Alle anderen Analysen liegen zwischen dieser Analyse und derjenigen, die ich gerade beschrieben habe, sprich: Über alle Dinge hinweg sieht man, egal wie man es analysiert, eine konsistente Überlegenheit von Ixekizumab im Vergleichsarm.

Wir haben außerdem noch einmal geguckt: Selbst dann, wenn wir jetzt von denjenigen Patienten, die aus der Studie herausfallen, einmal annehmen, sie alle würden auf Therapie ansprechen, das heißt, bei dem Vergleichsarm würden alle Patienten, die aus der Studie herausfallen, eigentlich Therapieansprechen haben, sähen wir noch signifikante Überlegenheit von Ixekizumab gegenüber Fumaderm. Selbst wenn wir annehmen, alle Dropouts auf Fumaderm haben eigentlich ein Ansprechen, sozusagen das absolute Worst-Case-Szenario, selbst dann hat man eine Überlegenheit. Deswegen kann ich hier auch so sitzen und sagen: Egal wie ich diese Daten analysiere, da ist ein signifikanter relevanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Diese Dropouts sind da, aber sie haben keinen Einfluss auf die Aussage insgesamt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Menne, bitte ergänzend. – Dann habe ich Herrn Ermisch, Herrn Vervölggi und Herrn Kunz.

Frau Menne (Lilly): Danke schön. – Ich möchte den Punkt adressieren, den Sie eben gemacht haben: Man sucht sich üblicherweise vorher eine Analyseform aus. Natürlich haben wir vorher eine Analyseform ausgesucht, hatten aber dann im Ergebnis den besonderen Fall, dass eben in der Vergleichstherapie sehr viele Patienten herausgefallen sind, wie gesagt, wegen unerwünschter Ereignisse. An diesem Punkt haben wir uns einfach einmal angeguckt, weil wir eine Diskussion wie diese

dann natürlich führen: Wie kann ich mir die Daten angucken, um wirklich zu zeigen, dass die Patienten, die herausgefallen sind, nicht vorher alle Endpunkte erreicht haben? Diese Analysen haben wir im Dossier auch dargestellt.

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

Herr Dr. Ermisch: Mich beschäftigt eher noch ein Randgebiet dieser ganzen Ersetzungsstrategiediskussion. Wenn ich mich an den Beginn der Anhörung erinnere – bitte korrigieren Sie mich, wenn ich mich falsch erinnere –, so wurde uns da von Herrn Augustin und auch von Herrn Stavermann gesagt, dass die primäre Wahl bei diesen Patienten eben aufgrund der guten Verträglichkeit Fumaderm ist. Irgendwie verstehe ich jetzt die hohe Abbruchrate nicht. Aber vielleicht ist das auch irgendetwas, das ich falsch memoriert habe; das kann ja sein. Dann ist das schnell aus der Welt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Die Wahl von Fumaderm beruht nicht auf der guten Verträglichkeit. Wir wissen alle, dass Fumaderm auch unter Real-World-Bedingungen ein Nebenwirkungsspektrum hat, das weit höher ist als bei allen anderen Substanzen. Bei Methotrexat ist es etwas anderes. Das wird subjektiv relativ gut vertragen. Aber das, was wir hier in der Studie sehen, ist auch unser Praxisalltag, nur dass wir da mehr Zeit haben und auch anders damit umgehen als in einer solchen Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi, dann Herr Kunz und Frau Geier. Anschließend würde ich hier gerne einmal einen Strich ziehen und darum bitten, dass Sie, falls Sie noch Daten haben, die noch nicht Gegenstand des Dossiers sind, diese Problematik betreffend, diese Daten kurzfristig einreichen; denn ich rufe in Erinnerung: Die Studie ist bislang nicht betrachtet worden, Sie stehen da noch auf null. Insofern müsste es Ihr Interesse sein, für den Fall, dass wir nachbewerten, möglichst viel an verfügbaren Daten zur Verfügung zu stellen. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Vervölgyi: Ich möchte noch eine Anmerkung zu der von Ihnen genannten Observed-Case-Analyse machen. Ich wäre vorsichtig, da zu sagen, das ist eine sehr konservative Herangehensweise. Gerade in dem Fall, da viele Abbrecher auf einer Seite sind, können wir nicht mehr von einem randomisierten Vergleich ausgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, richtig.

Herr Vervölgyi: Ich glaube, dass wir da echt aufpassen müssen, daraus irgendwelche Schlussfolgerungen zu ziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist richtig. Das ist nicht konservativ, sondern für mich ist es eher das Gegenteil von konservativ, wenn ich sage, ich unterstelle hier einfach das Worst-Case-Szenario, was natürlich dann den anderen Arm besser aussehen lässt. Das ist ganz klar. – Okay, Herr Kunz, Frau Geier.

Herr Kunz: Ich hätte gerne einmal gewusst, wie denn bei Fumaderm die Ansprechzeiten sind, die durch eine Initialbehandlung beginnen. Sieht man da innerhalb der Zeit, innerhalb derer hauptsächlich abgebrochen wird, nämlich innerhalb der ersten zwei Wochen, und zwar wegen Flush und Durchfall, Verbesserungen?

Die zweite Frage ist: Wurde der PASI zum Zeitpunkt des Abbruchs festgestellt? Dann könnte man ja zum Ausgangs-PASI eventuell eine gewisse Wirksamkeit von Fumaderm bis zum Zeitpunkt des Abbruchs nachweisen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Leutz? – Herr Augustin, Sie hatten sich auch dazu gemeldet? – Dann zunächst Frau Leutz, danach Herr Augustin.

Frau Dr. Leutz (Lilly): Wir haben uns natürlich das PASI-Ansprechen von Fumaderm bis zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs angeschaut, aber man muss sagen: Die Ansprechraten waren sehr niedrig. Fumaderm braucht einfach einen Moment länger, bis es Ansprechen zeigt. Wie ich vorhin schon erwähnte, passieren die meisten Abbrüche innerhalb der ersten zwölf Wochen. Fumaderm braucht aber 18 bis 20 Wochen, um die volle klinische Wirksamkeit zu erreichen. Also konnte man bei denjenigen Patienten, die abgebrochen haben, wenig klinische Wirksamkeit sehen, aber eben klinische Wirksamkeit bei den Patienten, die in der Studie und auf der Therapie geblieben sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin ergänzend, dann Frau Geier.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Genau, ergänzend: Es ist unter Real-World-Bedingungen ebenso wie im Register und auch in anderen klinischen Studien so, dass in den ersten vier Wochen unter Fumaderm sich praktisch nichts an PASI tut und der besagte protrahierte Verlauf vorliegt. Nach zwölf Wochen sehen wir mittlere Ansprechraten von 25 Prozent, PASI 75.

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

Frau Dr. Geier: Ich habe noch eine methodische Rückfrage ans IQWiG. Sie schreiben in Ihrer Dossierbewertung, dass in gewissen Symptompunkten, also der Erscheinungsfreiheit von Gesicht, Hals und Nägeln – ich glaube, so sagen Sie –, nur positive Veränderungen erfasst wurden. Das heißt, von Patienten, die nicht profitiert haben oder bei denen keine Veränderungen festgestellt wurden, wurde das nicht erfasst. Können Sie das kurz erläutern?

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

Herr Vervölgyi: Ich kann das gerne tun. Es geht darum, dass wir – damit ziehen wir wieder den Schluss – in dieser Erkrankung einen undulierenden Verlauf haben, das heißt, bei den Patienten wird es besser und wird es schlechter. Die Endpunkte in der Art, wie sie hier betrachtet und ausgewertet worden sind, betrachten nur eine Richtung.

Man kann es meines Erachtens ganz gut am Symptom Juckreiz erläutern. Da sind Patienten, und die Grenze liegt bei vier Punkten. Alles unter vier Punkten hat keinen relevanten Juckreiz, alles über vier Punkten schon. Die Frage ist halt nur: Wenn ich von vornherein nur diejenigen betrachte, die am Anfang der Studie über vier sind, was ist dann mit den anderen, die gegebenenfalls zu Beginn bei drei sind? Entwickeln sie vielleicht im Verlauf der Studie einen relevanten Juckreiz oder nicht? Das würde ich gar nicht sehen.

Es ist natürlich möglich – das gilt für alle betrachteten Endpunkte, auch im Gesichts- und Halsbereich etc. –, dass ein Patient, der zu Beginn noch keine Läsionen an diesen Stellen hat, sie im Verlauf der Studie entwickelt. Es ist einfach wichtig, das mit zu sehen, einfach deshalb, um die vollständige Information über die Patienten in der Studie zu haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schacht.

Herr Dr. Schacht (Lilly): Ich würde erst noch einmal kurz etwas zu den Observed-Case-Analysen sagen. Natürlich ist das keine ITT-Analyse mehr und von daher nicht mehr komplett randomisiert. Was ich damit ausdrücken wollte, ist, dass es in diesem Fall, da der Vergleichsarm, der die hohen Ausdropraten hat, für den Vergleichsarm am besten dasteht und man davon ausgehen kann, dass das sozusagen der Best Case für Fumaderm ist.

In Bezug auf das Neuaufreten von Juckreiz, das neue Auftreten von Befall des Gesichts- und Nackenbereiches und auch des Genitalbereiches, haben wir in der Stellungnahme zusätzliche Analysen dargestellt, anhand derer man auch sieht, dass das nicht der Fall ist. Selbst unter der Voraussetzung, dass man sich alle Patienten anguckt, also auch diejenigen, die für diese Symptome eigentlich gar keinen Benefit haben können, weil sie die Symptome ja an Baseline nicht haben, wenn man darauf schaut, wie viele Patienten denn Symptome haben – Juckreiz im Gesicht oder im Genitalbereich –, so sieht man konsistent Ergebnisse. Das heißt, da sind erhebliche Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Ixekizumab. Also egal, wie man diese Daten analysiert, man kommt immer zu den gleichen Ergebnissen. Das ist ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen über die verschiedenen Endpunkte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Vervölgyi: Nur eine kurze Antwort darauf. Es mag sein, dass es so ist. Das Problem ist nur: Unsere Bewertung beruht auf den Daten, die im Dossier vorliegen, und diese Daten hatten wir zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung einfach nicht. Das heißt, unsere Bewertung muss auf Basis der Daten fußen, die wir zurzeit der Einreichung im Dossier haben. Jetzt haben wir die vollständige Information, die wir vorher einfach nicht gehabt haben. Deswegen kam es auch zu dieser Bewertung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Bitte schön.

Herr Marx: Ich habe eine allgemeine Frage zu Ihrem Langzeit-Safety-Profil. Es gab bei einem ähnlichen Interleukin-Rezeptor-Antagonisten das Problem, dass es unter der Therapie damit bedauerlicherweise zu zwei vollendeten Selbstmorden kam. Die Frage ist jetzt an die Kliniker und auch an Sie mit den Langzeit-Safety-Daten, ob es ähnliche Störsignale auch in dem großen Patientenkollektiv unter Ixekizumab gab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Für den pU Frau Leutz, dann Herr Augustin, N = 40, und dann Herr Dr. Stavermann, N = 10, nur, um das in die Relation zu rücken. – Bitte schön, zuerst der pU.

Frau Dr. Leutz (Lilly): Generell ist erst einmal zu sagen, dass es in der Population der Patienten mit Schuppenflechte eine erhöhte Prävalenz an depressiven Erkrankungen gibt. Da Lilly auch eine Historie in diesem Forschungsbereich hat, haben wir in allen Psoriasis-Studien entsprechende Scores mitlaufen lassen, um das zu screenen und um zu sehen, wie sich die Patienten entwickeln. In unseren Studien hatten zur Baseline 10 Prozent der Patienten moderate depressive Symptome. Es gab aber keine Assoziation zwischen Ixekizumab und suizidalem Verhalten. In unseren Studien gab es keinen Patienten, der einen Suizid durchgeführt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin, sind Ihre 40 noch alle da?

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Ja, die sind glücklich, Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danach habe ich nicht gefragt. Manch einer versucht es ja auch zu überspielen. Ich habe gefragt, ob sie noch alle da sind. Ob sie suizidale Tendenzen haben – –

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Haben sie nicht. Aber N = 40 ist N = 40. Sie haben mich ja auch nur mit Blick auf die Gesamtdatenlage gefragt. Da ist es so – Sie haben es schon gesagt –, dass bei Psoriasis ein zweieinhalbfach höheres Aufkommen an Suicidal Ideation besteht. Das muss man immer im Hinterkopf haben, wenn man die Studienlage beurteilt. Wir sehen bei keinem der jetzt zugelassenen oder in Zulassungsphase 3 befindlichen Medikamente Auffälligkeiten, die uns Sorgen machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stavermann.

Herr Dr. Stavermann (BVDD): Ich darf auch noch zehn von zehn behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Meine Frage geht mehr an die Kliniker, Professor Augustin, und zwar bezieht sie sich auf die Nägel. Bei der Psoriasis können davon befallene Nägel sowohl die Handfunktion beeinträchtigen als auch Schmerzen bereiten. Aber der NAPSI bildet dies nicht ab. Ich weiß nicht, wie man aus diesem Score die Schwere in der Betroffenheit des Patienten herauslesen kann, also in der Patientenrelevanz. Können Sie uns da helfen?

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Der NAPSI ist ein morphologischer Score, der die Nägel in vier Quadranten unterteilt und verschiedene Merkmale der Nagel-Psoriasis erfasst. Er ist sehr aufwendig. Aber er zeigt durchaus das objektive Ausmaß der Nagelbeteiligung. 60 Prozent der Patienten mit Psoriasis in dieser mittelschweren bis schweren Form haben auch Nagelbeteiligung. Was hinzukommt, ist die subjektive Betroffenheit, die daraus häufig wegen der Sichtbarkeit eine besonders schwere Erkrankung macht, aber auch – Sie haben es eben auch gesagt, Frau Grell – wegen der Symptome, weil es schmerzhaft sein kann, mit den Fingern zu tasten, und weil überhaupt das Alltagsleben und das Sozialleben sehr eingeschränkt ist. All das wird mit dem NAPSI nicht wiedergespiegelt. Insofern ist er ein objektiver klinischer Score, kein Score, der die Patientenperspektive widerspiegelt. Diese wird auch mit dem DLQI, was den Nagel-Score angeht, nur zu Teilen erfasst. Dafür gibt es spezifische Instrumente, die aber später als diese Studienserie entwickelt wurden: Der NAPPA leistet das.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Menne.

Frau Menne (Lilly): Ergänzend würde ich dazu gerne festhalten, dass wir in der Erstlinienstudie genau den NAPPA auf Empfehlung hin gewählt haben und dass wir im NAPPA sowohl im klinischen Score als auch in dem Lebensqualitäts-Score und dem Score für einen erreichten Patientennutzen einen Zusatznutzen gegenüber Fumaderm demonstrieren konnten.

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

Herr Kunz: Ich habe eine Frage zum Gewicht von Patienten. Welches Gewicht wird eigentlich als Basis angenommen, und wie stellt sich dann der Vergleich zwischen Fumaderm und Ixekizumab dar? Bei Fumaderm, bei den Tabletten, gibt es keinen Hinweis bezüglich des Gewichts – danach richtet sich das also nicht –, während sich bei dem Wirkstoff die Menge durchaus nach dem Gewicht richtet. Wie bekommt man das in eine gewisse systematische Balance?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Schacht.

Herr Dr. Schacht (Lilly): Standardmäßig machen wir bei allen Studien Auswertungen darüber, ob das Gewicht einen Einfluss auf den Behandlungsunterschied hat. Wir sehen, dass unabhängig vom Gewicht konsistent ein großer Behandlungsunterschied sowohl für [gegen] Ustekinumab in der Zweitlinientherapie als auch gegen Methotrexat und gegen Fumaderm in der Erstlinientherapie besteht. Das bestätigt auch das, was wir in den Zulassungsstudien gesehen haben, dass unabhängig vom Gewicht bei Ixekizumab eine hohe Wirksamkeit zu beobachten ist. Das schlägt sich auch in der Fachinformation nieder, wo geschrieben wird, dass unabhängig von Alter, Geschlecht, Gewicht der Therapienutzen sehr hoch ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender) Okay. Keine weiteren Fragen? – Herr Kunz.

Herr Kunz: Sie bieten den Wirkstoff als Fertigspritze und als Pen an. Wie groß ist eigentlich die Herstellkostendifferenz zwischen Spritze und PEN, und kann es dazu führen, wie wir es erlebt haben, dass der Pen zu Aufzahlungen führt, was insbesondere Menschen mit behinderten Fingern treffen könnte, weil sie nur den Pen bedienen können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie brauchen diese Frage nicht zu beantworten. Ich lasse diese Frage ausdrücklich nicht zu. Wir sind hier in der frühen Nutzenbewertung und nicht in Preisverhandlungen. Wir sind auch nicht in einer möglicherweise nachgelagerten Festbetragsgruppenbildung, zu der Sie an anderer Stelle hinlänglich Stellung genommen haben. Der Preis, die Applikationsform spielt hier keine Rolle. Vor diesem Hintergrund geht es um den Wirkstoff, und da gehe ich davon aus, dass der Wirkstoff unabhängig davon, ob er als Fertigspritze oder als Pen dem Patienten dargeboten wird, wenn er denn ordnungsgemäß injiziert wird, die gleiche Wirksamkeit hat. Es sei denn, Sie würden hier einen Unterschied machen und sagen, es gibt einen Unterschied zwischen einem Fertig-Pen und einer Fertigspritze. Ansonsten ist das nicht Gegenstand der frühen Nutzenbewertung nach § 35a. – Weitere Fragen sehe ich nicht. – Frau Professor Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Die Diskussion war umfangreich. Viele Punkte, die Sie am Anfang angesprochen haben, Herr Hecken, haben wir auch intensiv diskutiert. Angefangen haben wir mit der Phototherapie. Das war eigentlich auch die ursprüngliche Ursache, warum wir die Erstlinientherapie ausgeschlossen bekommen hatten. Wir haben dann im weiteren Verlauf bezüglich der Erstlinienstudie gegen Fumaderm und MTX darüber diskutiert, wie die Auswertungspraktiken zu der Studie waren. Ich glaube, die Diskussion hat gezeigt, dass es für die Studienauswertung immer sehr individuelle, international anerkannte statistische Maßnahmen gibt.

Die Diskussion hat auch gezeigt, dass wir bezüglich des Fumaderm-Arms auf Basis der unerwünschten Ereignisse – das ist festzuhalten, Fumaderm ist hier deutlich schlechter als Ixekizumab – darüber diskutiert haben, inwieweit die Art und Weise der Auswertung denn adäquat ist, um die Studie vollumfänglich berücksichtigen zu können. Das heißt, wir sind im Verlauf der heutigen Diskussion weg von der Phototherapie, die hier wohl einhellig als nicht systemische Therapie proklamiert wurde, in eine Diskussion der Studienauswertung gekommen. Trotz der Diskussion haben wir klargemacht, dass wir mit der Auswertung – egal, wie man sie vornimmt, sprich, wenn man das macht, was wir vorab festgelegt haben, bevor wir die Studie gewählt und durchgeführt haben, also a priori festgelegte Maßnahmen statistischer Art – die Wirksamkeit von Ixekizumab sowohl gegen Fumaderm als auch gegen MTX sehr konsistent und hochpotent nachgewiesen haben.

Die nachgelagerten Auswertungen haben genau die Problematik in Bezug auf die wegen Nebenwirkungen ausgefallenen Patienten gezeigt. Auch hier konnten wir zeigen: Egal, wie wir es auswerten, Ixekizumab ist gegenüber Fumaderm und MTX in der Majorität der Parameter deutlich überlegen und

bringt damit einen erheblichen Vorteil für die Patienten. Das war so etwa die Diskussion über die Erstlinientherapie.

Weiter haben wir noch etwas darüber diskutiert, wie es mit Juckreiz und Schmerz aussieht und ob denn ein Juckreiz komplett verschwindet. Die Erwartung ist, dass ein Juckreiz und ein Schmerz komplett verschwinden müssen, wenn wir ein PASI 100 erreichen. Auch da haben wir von den Anwendern, von den Klinikern, gehört, die Pathophysiologie der Erkrankung bedinge sehr häufig, dass Patienten auch über ein erscheinungsfreies Bild, also über eine normale Haut, eine sensibilisierte Empfindlichkeit gegenüber Juckreiz oder Veränderungen und Wahrnehmungen in der Haut haben. Auch das ist ein bekanntes Phänomen; Priming im Gehirn dürfte Ihnen bekannt sein.

Wenn wir noch einmal auf die unerwünschten Ereignisse kommen, so müssen wir, wenn wir uns anschauen, was wir in der Therapie überhaupt zur Verfügung haben, Folgendes feststellen: Placebo liegt ganz unten, Etanercept liegt kurz darüber, hat also schon unheimlich wenig Signale für Nebenwirkungen. Wenn wir dann schauen, was wir sonst noch zur Verfügung haben, dann finden wir MTX und Fumaderm. Wenn Sie meine Basis von Etanercept nehmen, dann liegen wir mit Fumaderm ungefähr hier, also deutlich höher, und Ustekinumab bewegt sich in dem Bereich der Biologika. Wenn ich dann anschau, wo mein Ixekizumab liegt, so liegen wir im Vergleich zu den Therapien, die wir im Vergleich haben, deutlich näher an der Placebosicherheit. Darauf möchte ich noch einmal hinweisen. Es muss diskutiert werden: Was sind die auffälligen Dinge? Nichtsdestotrotz muss die Verhältnismäßigkeit der unerwünschten Ereignisse der vorhandenen Therapeutika gegen Ixekizumab abgeschätzt werden. Da ist noch einmal bestätigend zu sagen, dass Ixekizumab ein sehr sicheres Medikament ist. Dafür konnten wir auch über die Langzeitdaten, für die wir jetzt vor Kurzem den Database-Lock hatten, Bestätigung nachweisen.

Dementsprechend bringen wir für die Patienten, die einen hohen Leidensdruck haben, mit Ixekizumab eine Therapiealternative, die für sie in der täglichen Anwendung einen deutlichen Vorteil hat. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Kretschmer. – Danke schön an alle, die sich an der Diskussion beteiligt haben; danke, dass Sie da waren. Wir werden das jetzt zu gewichten und auszuwerten haben. – Damit ist diese Anhörung geschlossen.

Schluss der Anhörung: 11.38 Uhr