

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Secukinumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Juli 2017
von 11.45 Uhr bis 12.50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Ackermann
Frau Tobias

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

Frau Dorn
Frau Dr. Sickold

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

Frau Olbrich
Frau Spyra

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 Menne

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

Herr Bahr
Herr Dr. Johannes

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

Herr Hentschke
Herr Dr. Kress
Herr Dr. Melzer
Herr Dr. Wasmuth

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

Herr Prof. Dr. Augustin

Angemeldeter Teilnehmer für die **Hautklinik im Universitätsklinikum Erlangen (Uni-Hautklinik Erlangen):**

Herr Prof. Dr. Sticherling

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: 11.45 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, sofern jetzt ein fliegender Wechsel stattgefunden hat, noch einmal herzlich willkommen hier bei uns im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, frühes Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V für Secukinumab.

Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Mai 2017, die Ihnen bekannt ist und zu der zum einen Novartis als pharmazeutischer Unternehmer Stellung genommen hat. Dann hat als Fachgesellschaft die DDG und haben als Sachverständige der Praxis Herr Professor Sticherling von der Hautklinik des Uniklinikums Erlangen und Herr Professor Reich aus Hamburg Stellung genommen, dann als weitere pharmazeutische Unternehmer AbbVie, Almirall, Janssen-Cilag, LEO Pharma, Lilly und Medac und als Verbände der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller und der Berufsverband der Deutschen Dermatologen.

Ich muss für unser Protokoll die Anwesenheit feststellen: Es müssten für Novartis Herr Dr. Wasmuth da sein – ihn haben wir gesehen –, dann Herr Dr. Melzer – er ist auch da –, Herr Dr. Kress – er ist auch da – und Herr Hentschke – jawohl. Ferner müssten für AbbVie Herr Ackermann und Frau Tobias da sein – ja –, dann für Almirall Frau Dorn und Frau Dr. Sickold – ja –, außerdem Herr Professor Dr. Augustin wieder für die DDG – ja –, dann Herr Professor Dr. Sticherling für die Hautklinik des Universitätsklinikums Erlangen, weiter Frau Olbrich von Janssen und Frau Spyra von Janssen – ja –; dann Herr Dr. Macheleidt von LEO und Herr Dr. Wilke von LEO – ja –; Frau Professor Dr. Kretschmer – sie ist einen Platz hinübergerückt –, dann Frau Menne – sie ist auch da. Sie beiden haben jetzt ein bisschen mehr Pause. Schließlich müsste Herr Dr. Johannes von Medac da sein – ja –, ebenso Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner – sie sind auch wieder beide da – und Herr Dr. Stavermann vom BVDD. – Ist jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Nein.

Dann kommt der übliche Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb bitte Namen und entsendendes Unternehmen nennen, damit wir das entsprechend protokollieren können. Dann ist bitte auch das Mikrofon zu benutzen; das gilt auch für die Fragesteller. Vor diesem Hintergrund können wir die Protokollführung erleichtern.

Hier wie auch bei der vorangegangenen Anhörung nenne ich schon zwei, drei Punkte, die wir kurz erörtern sollten; teilweise haben wir sie eben schon diskutiert: Über die erste Frage, ob die Endpunkte PASI 75- und PASI 90-Response für die Ableitung eines Zusatznutzens heranzuziehen sind, haben wir eben lang und breit diskutiert. Dann geht es um die NAPS100-Responder-Analysen sowie um die Frage, ob der PASI 75 ein faires Therapieziel im Vergleichsarm darstellt, und ferner um die Frage: Waren die Patienten in der PRIME-Studie mit Phototherapie vorbehandelt und in welchen Größenordnungen? Hintergrund hierfür: Die Ausschlusskriterien erlauben UVA-/UVB-Bestrahlung, untersagen aber die PUVA. Da müssten wir noch ein bisschen Licht ins Dunkel bringen. Außerdem gibt es die übliche Frage, die wir eben auch schon beantwortet haben: Wie ist die Studiendauer von 24 Wochen im Kontext einer chronischen Erkrankung zu bewerten? Dazu werden Sie dann sagen, dass das eben Gegenstand der Beratung war und dass man das üblicherweise hier zugrunde legt. Zudem geht es auch hier wieder um die von der EMA identifizierten Langzeitriskien, also um Infektionen, Neutropenien und maligne Erkrankungen, und darum, wie Sie diese einschätzen. Da würde uns interessieren, ob Sie in der Langzeitbehandlung ähnliche Erfahrungen gemacht haben, wie wir sie eben diskutiert haben. Ich kann darauf Bezug nehmen, weil ja vom jetzigen pharmazeutischen Unternehmer bereits zwei Leute an der hier eben stattgehabten Anhörung teilgenommen haben.

Ich würde aber jetzt dem pU die Möglichkeit geben, einleitend ein paar Takte zu sagen und die aus seiner Sicht wichtigsten Punkte, bezogen auf die Dossierbewertung des IQWiG und sonstige Obliegenheiten, hier darzustellen. Wer macht das? – Herr Kress, bitte schön.

Herr Dr. Kress (Novartis): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender, Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung zur heutigen Anhörung Secukinumab. Ich würde gerne meine Kollegen vorstellen: Herr Christian Hentschke für Themen zur Statistik, Herr Melzer aus der Medizin und zu meiner linken Seite Herr Timo Wasmuth für gesundheitsökonomische Fragestellungen. Mein Name ist Andreas Kress. Ich leite den Bereich Market Access bei Novartis.

Gegenstand der heutigen Anhörung ist Secukinumab im Anwendungsgebiet Psoriasis. Secukinumab wurde im Jahr 2015 für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis zugelassen. Anders als ursprünglich von Novartis beantragt, wurde Secukinumab von der EMA aufgrund überzeugender Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten auch für die Erstlinientherapie zugelassen. Zu diesem Zeitpunkt lag noch keine direkte Evidenz für diese Subpopulation vor. Daher haben wir unmittelbar nach der Zulassung die PRIME-Studie initiiert. Das sind die Daten, die wir hier heute besprechen.

Ziel war es, schnellstmöglich direkt vergleichende Daten für die vom Gemeinsamen Bundesausschuss definierte Subpopulation A zu generieren, das heißt Patienten, die für eine systemische Therapie und/oder Phototherapie geeignet sind. Die Planung des Studiendesigns erfolgte in enger Abstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss. Als die Ergebnisse der PRIME-Studie vorlagen, haben wir die erneute Nutzenbewertung beim Gemeinsamen Bundesausschuss beantragt.

Bei dieser PRIME-Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, direkt vergleichende Studie, die Secukinumab mit Fumarsäureestern vergleicht. Insgesamt wurden 202 Patienten mit Plaque-Psoriasis eingeschlossen, die noch nicht mit systemischen Therapien behandelt worden waren. In den Auswertungen zeigt sich eine konsistente Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern mit zum Teil sehr großen Effekten. Hier sind insbesondere die großen Effekte hinsichtlich der PASI 100-Response bemerkenswert, also vollständige Symptombefreiheit hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten.

Für die PASI 100-Response zeigt sich eine zehnfache Überlegenheit von Secukinumab, für die unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, sogar eine 20-fache Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Fumarsäureestern. Diese Effekte können im Sinne des IQWiG-Methodenpapiers als dramatisch bezeichnet werden. Diese Effekte wurden auch vom IQWiG bei der Ableitung des Zusatznutzens in den Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Das IQWiG hat Secukinumab aufgrund der ausschließlich positiven Effekte einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Fumarsäureestern zuerkannt. Neben dem beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt PASI 100-Response zeigt sich bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für den Endpunkt DLQI ein erheblicher Zusatznutzen.

In Bezug auf diese aktuelle Nutzenbewertung zu Secukinumab in der Indikation Psoriasis für die Subpopulation A möchten wir uns heute auf vier Punkte konzentrieren. Die ersten beiden haben Sie schon angesprochen, nämlich die Beachtung der besonderen Schwere der Erkrankung sowie die Berücksichtigung der Patientenrelevanz der PASI 75- und PASI 90-Response. Weitere Punkte sind die Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch

fürten, gleichermaßen in beiden Altersgruppen, und als vierter Punkt die Anerkennung der Wahl der klinischen Relevanzschwelle für den SF-36 anhand des Handbuchs.

Kurz zu den ersten beiden Punkten: Der Psoriasis-Report der WHO, der im vergangenen Jahr veröffentlicht wurde, zeigt, dass es sich bei der Psoriasis um eine schwerwiegende Erkrankung mit weitreichenden und belastenden Auswirkungen für die Betroffenen handelt. Die Psoriasis-Erkrankung führt neben einer starken körperlichen und emotionalen Belastung auch zu einer sozialen Hürde für die Patienten. Daher wurde die Psoriasis von der WHO auch als eine schwere nicht übertragbare Krankheit eingestuft. Bei der weiteren Entscheidungsfindung sollte dies entsprechend Berücksichtigung finden.

Der zweite Punkt betrifft die Patientenrelevanz der PASI 75- und PASI 90-Response. Wir sehen neben der PASI 100-Response auch die PASI 75- und 90-Response als patientenrelevante Endpunkte an. Nicht nur die vollständige Symptombefreiheit ist relevant für Patienten, sondern auch eine Verbesserung der Symptome um mindestens 75 bzw. 90 Prozent. Dies hat der G-BA in der letzten Psoriasis-Bewertung von Secukinumab auch bestätigt. Darin wird ein Zusatznutzen unter anderem basierend auf den Morbiditätsendpunkten PASI 75- und 90-Response anerkannt. Zudem steht die Patientenrelevanz der PASI 75- und 90-Response im Einklang mit den deutschen und europäischen S3-Leitlinien sowie mit internationalen HTA-Bewertungen. Daher sollten die PASI 75-/90-Response als patientenrelevante Endpunkte bei der Ableitung des Zusatznutzens anerkannt werden.

Zum dritten Punkt, der Aufteilung des Zusatznutzens für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten“, nach der Subgruppe Alter: Aus unserer Sicht liegt keine Effektmodifikation vor. Es handelt sich lediglich um einen Hinweis auf eine altersbedingte Effektmodifikation. Zudem lässt sich mit gleichgerichteten Effekten in der Gesamtbetrachtung über alle Endpunkte hinweg kein systematisches Muster an Hinweisen oder Belegen für eine Effektmodifikation durch die Subgruppe Alter erkennen. Folglich sollte der Zusatznutzen für diesen Endpunkt gleichermaßen für die gesamte Population abgeleitet werden.

Der letzte Punkt: Die Wahl der klinischen Relevanzschwelle für den SF-36 ist aus unserer Sicht über das aktuelle Verfahren hinaus von Relevanz. Für diesen generischen Lebensqualitätsfragebogen wurden im Dossier Responder-Analysen durchgeführt. Bei den verschiedenen a priori definierten klinischen Relevanzschwellen handelt es sich um die im Handbuch des SF-36 vorrangig empfohlenen Werte. Aus Sicht des IQWiG sind die Relevanzschwellen jedoch nicht ausreichend begründet und wurden daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Nachdem es sich beim SF-36 um einen vom G-BA empfohlenen generischen Fragebogen handelt, würden wir uns sehr freuen, wenn wir für zukünftige Verfahren eine Handlungsempfehlung bekommen könnten. Möglicherweise besteht ja heute die Möglichkeit, dies weiter zu klären und zu besprechen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kress. – Wer möchte? – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Vervölgyi: Ich möchte mit dem Aspekt der besonderen Schwere der Erkrankung beginnen. Sie haben vollkommen richtig gesagt, dass die Psoriasis erst einmal eine schwerwiegende Erkrankung ist und sein kann. Ich glaube nur, man muss hier etwas berücksichtigen bzw. zwei verschiedene Dinge trennen. Das eine ist: Ist die Psoriasis als Erkrankung per se schwerwiegend? Sicherlich gibt es da unterschiedliche Verläufe, das heißt, auch mildere Verläufe, mittelschwere und schwere. Secukinumab ist ja auch für mittelschwere und schwere Verläufe zugelassen. Das andere, was man abgrenzen muss, ist das, was wir auf Endpunktebene machen: Ist es ein schwerwiegendes Symptom mit Folgekomplikationen oder nicht?

Bei dem zweiten Punkt gehen wir folgendermaßen vor: Normalerweise, wenn es ein schädliches Ereignis ist, schauen wir uns an, wie schwerwiegend dieses Ereignis ist. Zum Beispiel bei Abbruch wegen UE kann man dann sagen: Wenn der Großteil der Abbrüche wegen UE aufgrund schwerwiegender Ereignisse stattfindet, dann ist auch der Endpunkt insgesamt schwerwiegend. Bei einem Endpunkt wie dem PASI, bei dem es um eine Verbesserung geht, muss man natürlich betrachten: Wo ist der Ausgangswert?

Aus den Angaben im Dossier hat man erst einmal wenige Anhaltspunkte, in welchem Bereich sich die Patienten bewegen. Folgendes ist auch klar: Es gibt eigentlich gar keine richtig einheitliche Definition der Abgrenzung schwer gegen mittelschwer. Als Annäherung hätten wir jetzt den PASI 20-Wert genommen, der auch von der EMA irgendwie so genannt ist. Sicherlich ist das auch nicht das Maß aller Dinge, aber ich glaube, das ist erst einmal ein Anhaltspunkt dafür. In der Studie war es so, dass der größere Teil unter 20 war, also eher im Bereich der mittelschweren Psoriasis angesiedelt ist. Das war der Grund, dass es zu der Entscheidung gekommen ist, was jetzt eigentlich ein schwerer Endpunkt ist. Es ging gar nicht darum, der Psoriasis ihre belastende Wirkung für die Patienten abzusprechen – das ist gar nicht der Punkt –, sondern es geht darum, für jeden Endpunkt zu betrachten, ob es ein schwerer Endpunkt ist oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Möchten Sie darauf replizieren? Das war ja eigentlich eine Erläuterung. – Vielleicht können Sie für mich zur Erhellung noch etwas zu dem SF-36 und zu der Infragestellung der hier zugrunde gelegten Relevanzschwellen sagen, Herr Vervölgyi, weil Herr Kress vorgelesen hatte, dass man hier die Relevanzschwellen entsprechend dem Handbuch SF-36 zugrunde gelegt habe, die Sie infrage gestellt hätten. Das ist ja doch eine spannende Frage, die ich bislang so nicht gesehen hatte.

Herr Vervölgyi: Genau. Das gilt sowohl für dieses Dossier als auch für das Dossier zu Ixekizumab. Da wurde auf das Handbuch referenziert, es wurde zitiert, aber aus unserer Sicht sind die Angaben im Handbuch nicht ausreichend, weil darin die Methodik, wie es zu diesen MIDs kam, nicht exakt beschrieben wird. Da werden verschiedene Vorschläge für verschiedene Indikationen gemacht, aber das Handbuch selber stellt keine Validierungsstudie als solche dar.

Es gibt verschiedene Verfahren, die man anwenden kann, um eine MID zu bestimmen. Auf sie wird im Handbuch selber wenig eingegangen, wie das genau vonstatten gegangen ist. Da wird einmal als Anker die Mortalität gewählt. Das ist zwar ein patientenrelevanter Anker, das ist klar; jedoch steht auch die Frage, inwiefern das unmittelbar auf die Lebensqualität anwendbar ist. Um das zusammenzufassen: Die Angaben im Handbuch sind einfach nicht ausreichend, um allein auf deren Basis zu sagen, das ist eine MID, die wir hier anwenden können oder nicht.

Davon abgesehen gibt es auch im Handbuch keine explizite Nennung, welche MID für die physikalische Komponente anwendbar ist und welche MID für die mentale Komponente. Das ist in dem Handbuch nicht explizit erläutert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt nur gerade Frau Bickel noch; anschließend würde ich Herrn Melzer das Wort geben. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe eine Nachfrage. Habe ich das richtig verstanden, es ist das Handbuch des SF-36?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Bickel: Okay.

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

Herr Dr. Melzer (Novartis): Im Handbuch werden die verschiedenen MIDs, die in eigens dafür durchgeführten Studien validiert wurden, nebeneinander dargestellt, und es wird eine Abwägung vorgelegt, welche MID am ehesten zu empfehlen ist. Derjenigen MID, die in dieser Abwägung empfohlen wird, sind wir gefolgt; sie haben wir gewählt. Wir sind da aber nicht absolut festgelegt auf diese MID. Uns kommt es darauf an, dass wir nicht nur für dieses Verfahren, sondern auch für folgende Verfahren mit Ihnen gemeinsam eine Handlungsempfehlung erarbeiten: Welche MID ist aus Ihrer Sicht die richtige?

Ich denke, ja, das Handbuch gibt nicht alle methodischen Details zu den MIDs, sondern verweist auf die Veröffentlichung. Dafür ist der Umfang des Handbuchs an sich schon relativ beträchtlich; es ist einfach limitiert und kann nicht alle wissenschaftlichen Daten wiedergeben. Aber ich denke, da kann man auf die Veröffentlichungen zugreifen, die ja verfügbar sind, und dazu vielleicht auch eine Handlungsempfehlung für alle pharmazeutischen Unternehmer, die diesen generischen Fragebogen verwenden wollen, für künftige Verfahren ausgeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? Wer möchte? – Frau Bickel.

Frau Bickel: Jetzt einmal weg vom SF-36, möchte ich noch einmal auf das replizieren, was Sie eingangs gesagt haben. Wenn ich es richtig gelesen habe, war in den Studiencharakteristika eine Behandlung mit Phototherapie erlaubt, also eine Vorbehandlung mit der Phototherapie. Können Sie kurz sagen, wie viel Prozent der Patienten eine Phototherapie als Vorbehandlung bekommen haben? Wenn ich es richtig verstanden habe, hatten Sie die Psoralen-Behandlung ausgeschlossen, also die orale PUVA.

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

Herr Dr. Melzer (Novartis): Wir haben die Behandlung mit PUVA, also Psoralen plus UVA-Therapie, als Ausschlusskriterium in der Studie gehabt und auch generell systematische Therapien ausgeschlossen, wobei ja jetzt auch eine Diskussion stattfindet, ob die PUVA dem zuzuordnen ist oder nicht. Aber unabhängig davon war das bei uns ausgeschlossen.

Nichtsdestotrotz wurden als Fehleinschlüsse vier Patienten mit einer PUVA in unsere Studie eingeschlossen. Das finden Sie im klinischen Studienbericht im Bereich Protokollabweichungen. Es waren neun Patienten pro Therapiearm, für die eine nicht systemische Phototherapie, eine UVA-/UVB-Therapie ohne Psoralen, stattgefunden hat und für die das bei den hohen Begleitmedikationen dokumentiert war. Das sind ungefähr 9 Prozent der Population insgesamt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frage beantwortet, Frau Bickel? – Weitere Fragen? – Herr Vervölgyi.

Herr Vervölgyi: Ich habe eine Frage, da wir gerade bei den Protokollabweichungen waren. Es gibt im Studienbericht unter den Protokollabweichern einen Posten, der sich „study drug administration not as per protocol“ nennt. Das betraf 70 Prozent der Patienten im Fumadem-Arm. Es gibt keinerlei weitere Information dazu. Können Sie bitte einmal erläutern, was das genau ist?

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

Herr Dr. Melzer (Novartis): Wir haben die Dosisveränderungen, die bei Fumaderm in der Fachinformation vorgesehen sind – sowohl die Auftitration, um das Erreichen einer Response zu ermöglichen, als auch Dosisreduktionen bei unerwünschten Ereignissen –, eins zu eins in den Prüfplan umgesetzt, um genaue Vorgaben zu machen, wie zu dosieren ist, um der Fachinformation gerecht zu werden. Das haben wir mit dem G-BA auch im Vorfeld der Studie abgestimmt und auf Wunsch der Geschäftsstelle dort noch einen Punkt hinzugefügt, nämlich dass nach Erreichen der Response weiter auftitriert werden kann. Das ist explizit im Prüfplan so vorgesehen.

Es ist allerdings so, dass bei Fumaderm gerade auch von den erfahrenen Prüfern – wir haben in der Studie viele Prüfer gehabt, die lange Erfahrung mit Fumaderm haben – Dosisveränderungen im Verlauf idealerweise vorgenommen wurden, die für den Patienten optimal sind, die aber so explizit in der Fachinformation nicht wörtlich genannt sind. Ich gebe einmal ein Beispiel, was bei den meisten Patienten vorkam: Wenn eine Nebenwirkung auftrat, entschieden viele Prüfer, das Fumaderm einmal auszusetzen anstatt nur die Dosis zu reduzieren. Das ist, wenn man die Fachinformation wörtlich nimmt, so nicht vorgesehen. Es ist aber aus der Praxis heraus das, was gemacht wird, um das Ideale für den Patienten herauszuholen, um einen frühen Abbruch zu verhindern.

Wir haben natürlich alle diese Abweichungen von der Fachinformation und damit vom Prüfplan so dokumentiert. Aber wenn man diese Patienten anschaut – Sie haben angesprochen, dass es ein relativ hoher Teil der Patienten war –, so betraf es bei vielen von ihnen nur wenige Tage im Verlauf, gerade wenn der Hauptgrund Fehldosierung war. Wenn der Patient einmal ein oder zwei Tage die falsche Tablette genommen hat, dann betraf das nur einen kurzen Zeitverlauf. Die meisten dieser Abweichungen hatten tatsächlich unerwünschte Ereignisse bzw. die Mehrzahl hatte als Hauptgrund unerwünschte Ereignisse bei den Patienten. Dort war das teilweise auch länger, teilweise waren es auch sehr lange Aussetzphasen, während derer der Arzt darauf gewartet hat, ob eventuell ein Wiederansetzen der Therapie möglich sein würde.

Insgesamt sehen wir, wenn man die Patienten betrachtet, Folgendes: Wenn man diejenigen Patienten ausnimmt, die wegen unerwünschter Ereignisse Abweichungen von der genauen Vorschrift in der Fachinformation und im Prüfplan hatten, und nur diejenigen betrachtet, bei denen Dosisfehler der Patienten vorlagen oder der Arzt eine Entscheidung getroffen hat, anders zu dosieren, und deren Response und deren Adhärenz auf die Therapie mit Patienten vergleicht, die gar keine Abweichungen hatten, sieht man keine Unterschiede. Daraus folgern wir: Ja, es liegen Abweichungen vor, weil wir sehr wörtlich an der Fachinformation geblieben sind und weil Realität und Fachinformation 20 Jahre nach Zulassung etwas auseinanderdriften, weil eben Erfahrung da ist. Aber diese haben aus unserer Sicht keine Auswirkungen auf die Ergebnisse in der Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage dazu, Herr Vervölgyi, dann Herr Nell und Frau Bickel.

Herr Vervölgyi: Ich habe eine kurze Anmerkung dazu. Das scheint mir vor dem Hintergrund, dass wir hier versuchen, innerhalb des Zulassungsstatus zu bewerten, schon ein relativ relevanter Punkt zu sein. Sie nennen jetzt kleine Abweichungen; aber theoretisch wären auch größere Abweichungen von der Zulassung möglich gewesen, entnehme ich dem jetzt. Da wäre es schon gut gewesen, tatsächlich aufzuführen, was das genau ist. Diese Informationen wären durchaus hilfreich für die Bewertung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Melzer.

Herr Dr. Melzer (Novartis): Wir sehen keine Abweichungen von der Zulassung, die die Wirksamkeit oder die Verträglichkeit von Fumaderm deutlich einschränken. Wie gesagt, geht es darum, dass Patienten an einzelnen Tagen einmal die falsche Dosis einnehmen. Ich denke, das wird auch in anderen

Studien stattfinden. Die Frage ist, ob das dort genauso dokumentiert wird wie bei uns. Wir haben da außerordentlich detailliert dokumentiert, deswegen haben wir solche Ergebnisse tagesgenau vorliegen. Aus unserer Sicht ist da keine große Abweichung vorhanden.

Herr Vervölgyi: Aber genau das wäre ja Teil der Bewertung, und um diesen Teil der Bewertung vornehmen zu können, ist es notwendig, die Daten in dem nötigen Detailgrad zu präsentieren, weil unter das „not as per protocol“ ja theoretisch ziemlich viel fallen kann. Wenn es dann 70 Prozent der Patienten betrifft, dann ist es noch einmal eher von Relevanz. Von daher ist es meines Erachtens durchaus Teil der Bewertung, das tatsächlich einzuschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war eine Anmerkung. Sie replizieren darauf nicht, oder wollen Sie replizieren? – Er hat noch einmal gesagt, es wäre Teil der Bewertung und darum wichtig, das genau zu dokumentieren. Das war im Prinzip die Kiste, die wir vorher mit Blick auf die 20 Jahre alte Zulassung hatten, und die Frage, ob das, was eben vor 20 Jahren hierzu definiert worden ist, heute noch Behandlungsalltag ist, wobei das natürlich für den Vergleich elementar ist. Die Frage ist nur, wie Sie eben gesagt haben: Wie sieht es in anderen Studien aus, wo das eben nicht so exakt dokumentiert worden ist? Wir haben das hier entsprechend beraten und haben gesagt: Bitte schön, dokumentiert das. Wir haben andere Studien, in denen wir Vergleichsarmer haben, in denen möglicherweise Ähnliches passiert und es nur nicht dokumentiert wird. – Herr Melzer noch einmal, und dann würde ich weitergehen.

Herr Dr. Melzer (Novartis): Man muss vielleicht auch betrachten, dass es, wenn eine Veränderung der Dosis vorliegt, die so explizit in der Fachinformation nicht genannt ist, nicht unbedingt um eine Abweichung von der Fachinformation geht. Die Abweichung ist nie eine abschließende Beschreibung von allem, was der Arzt mit dem Medikament tun kann. Selbstverständlich kann ein Arzt bei unerwünschten Ereignissen ein Medikament absetzen. Das muss nicht vorher explizit in der Fachinformation stehen, damit er das darf. Nur deshalb, weil wir eins zu eins die Fachinformation in den Prüfplan übernommen haben – vielleicht haben wir das zu genau genommen, indem wir sagten, nur das, was wörtlich darin steht, schreiben wir in den Prüfplan, und alles andere ist entweder dem gemäß oder eben eine Abweichung vom Prüfplan –, kommt es zu dieser hohen Zahl. Aber das heißt nicht, dass bei diesen Patienten wirklich Abweichungen im Sinne von Anwendung in einer Art, wie sie die Fachinformation nicht vorsieht, stattgefunden haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Herr Nell, Frau Bickel, Frau Geier.

Herr Dr. Nell: Ich habe eine Frage zu einem anderen Themenbereich. In der Clear-Studie, die dem Beschluss von vor zwei Jahren zugrunde lag, hatten Sie die Endpunkte Schuppung, Schmerz und Juckreiz separat untersucht. Das habe ich jetzt hier nicht gefunden. Könnten Sie dazu etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Melzer.

Herr Dr. Melzer (Novartis): In der Tat haben wir in der Clear-Studie diese Endpunkte erhoben. In der PRIME-Studie haben wir uns dafür entschieden, stattdessen den generischen Fragebogen SF-36 einzusetzen, weil er für das Verfahren der frühen Nutzenbewertung empfohlen wird und wir in der Abwägung die Zahl der patientenerhobenen Endpunkte für eine etwas einfachere Studiendurchführung limitiert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Nell.

Herr Dr. Nell: Aber SF-36 ist doch ein Lebensqualitätsfragebogen, während wir bei Juckreiz, Schmerz und Schuppung im Bereich der Symptomatik sind, also in der Morbidität. Da habe ich jetzt einen Knoten.

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

Herr Dr. Melzer (Novartis): Das kläre ich gerne auf. Selbstverständlich ist der SF-36 nicht das Gleiche wie Juckreiz oder Schuppung. Er ist aber auch ein Bogen, bei dem wir Patienten bitten, Daten zu erheben. Wir haben uns einfach, als wir die Studie geplant haben, dafür entschieden, die Zahl der patientenberichteten Endpunkte zu limitieren, um eine möglichst hohe Datenqualität auch in Bezug der patientenberichteten Endpunkte zu erreichen. Ein Stichpunkt wären zum Beispiel Rücklaufquoten. Wenn Sie dem Patienten zehn oder 15 Fragebögen vorlegen, sinkt einfach die Chance, dass er alle ausfüllt und sie vollständig ausfüllt. Hier haben wir dem SF-36 aus operativen Gründen den Vorrang gegeben, um die Zahl niedrig zu halten. Das hat keine inhaltliche Bedeutung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Ich denke, dass der SF-36 diese Einzelsymptome nicht aufgreift, wohl aber der DLQI. Im DLQI gibt es eine Frage zu Juckreiz und zu Brennen/Schmerzen, sodass ich es auch für eine Redundanz hielte, beides zu erfragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel; dann Frau Geier.

Frau Bickel: Sie haben im Fumaderm-Arm viele Therapieabbrecher gehabt, und Sie haben auch Ersetzungsstrategien gewählt. Könnten Sie sagen, welche Ersetzungsstrategien das sind und aus welchem Grund Sie die gewählt haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Melzer.

Herr Dr. Melzer (Novartis): Wir haben uns im Vorfeld der Studiendurchführung für die Auswertung des primären Endpunkts für eine Analyse entschieden, bei der Patienten, die vor Studienende ausscheiden, in Bezug auf Response dann als Responder gewertet werden, wenn sie zum Zeitpunkt des Ausscheidens Responder waren. Ich glaube, bei dem in der Diskussion bis jetzt gebräuchlichen Begriff würden Sie von LOCF sprechen.

Für den primären Endpunkt hatten wir das prädefiniert. Für die Analysen im Dossier haben wir uns dafür entschieden, weitere Analysen hinzuzufügen, um gerade dieser Problematik der hohen Drop-out-Raten mit verschiedenen Herangehensweisen gerecht zu werden, sodass eine volle Transparenz entsteht. Wir haben zusätzlich zu der primären Analyse eine Multiple Imputation sowie eine As Observed-Analyse durchgeführt und haben außerdem eine Time-to-Event Analyse vorgelegt, um die Geschwindigkeit des Ansprechens darzulegen.

Diese verschiedenen Methoden im Umgang mit den Daten und vor allem im Umgang mit fehlenden Daten haben verschiedene Vorzüge und Nachteile, die meines Erachtens auch vorhin in der Diskussion schon angesprochen wurden. Ich denke auch, dass sie sich vor allem in Bezug auf die Art, wie man sie interpretieren muss, unterscheiden. LOCF geht davon aus, dass ein Patient, der eine Response erreicht, diese Response weiterhin behalten wird, auch wenn er aus der Studie ausscheidet. Wie wir vorhin in der Diskussion bereits gehört haben, ist es aber aufgrund des chronischen Charakters der Psoriasis durchaus möglich, dass ein Patient diese Response wieder verliert, wenn eben der Wirkstoff nicht mehr wirkt und die Krankheitslast wieder zurückkehrt.

Insofern ist eine LOCF für die Therapie, die früh abgebrochen wird, tendenziell ein Vorteil gegenüber dem, was man klinisch in der komplexen Wirkung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen sehen würde. Das isoliert quasi die Wirksamkeit und mischt anders als beispielsweise bei einer Non-Responder Imputation die Verträglichkeit nicht in diesen Endpunkt mit ein. Die Multiple Imputation geht davon aus, dass die Patienten weiterhin von der Therapie profitieren könnten, ähnlich wie die Patienten, die noch in der Studie verbleiben, und sie simuliert, wenn ich das einmal so salopp formulieren darf, was passiert wäre, wenn der Patient nicht ausgeschieden wäre und weiterhin Therapie erhalten hätte. Das ist natürlich für die Therapie in dem Arm, in dem viele Abbrüche stattfinden, noch stärker von Vorteil als die LOCF-Analyse.

Die As Observed-Analyse – darüber wurde im Vorfeld auch schon diskutiert – hat noch einmal eine andere Perspektive. Sie sagt Folgendes aus: Was wäre die Response-Rate, wenn wir schon im Vorfeld wüssten, wer die Therapie nicht bis zum Ende der Studie vertragen wird, und nur die behandelten, von denen wir schon wissen, dass sie es auch vertragen würden? Das ist für eine Therapie, bei der wegen Nebenwirkungen abgebrochen wird – da muss ich dem Vorgegangenen zustimmen – natürlich maximal vorteilhaft.

Die Time-to-Event Analyse betrachtet etwas anderes als die vorgenannten, weil sie nicht einen bestimmten Zeitpunkt zugrunde legt, sondern den gesamten Verlauf, und dabei das erste Ansprechen einfließen lässt, aber keine Ereignisse danach. Die Time-to-Event Analyse ist insofern robust gegenüber Drop-Outs als einflussnehmendes Kriterium für Response, weil sie mit dieser Zensierung auf natürliche Art und Weise in der Analyse umgeht. Ich denke, das wird auch der Grund sein, warum das IQWiG vorrangig die Time-to-Event-Analysen für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen hat.

Ich denke, alle diese Analysen stellen sehr gut die verschiedenen Annahmen dar, die man treffen kann, wenn man an die Therapie herangeht. Eine Non-Responder Imputation stellt wiederum ebenfalls eine valide Herangehensweise an die Daten dar. Wir haben das im Dossier nicht durchgeführt, weil die Non-Responder Imputation für die Therapie, die hohe Abbruchraten hat, die am wenigsten vorteilhafte Darstellung ist, weil wir davon ausgegangen sind, dass die Darstellung der anderen insgesamt überzeugend ist, um zu zeigen, dass eine Überlegenheit vorhanden ist. Aber die Non-Responder Imputation ist durchaus üblich, und so wurden wir auch bei der Veröffentlichung der PRIME-Studie darum gebeten, diese nachauszuwerten, und haben sie auch ausgewertet. Sie führt natürlich zu qualitativ gleichen Ergebnissen mit dem, wie man erwarten würde, größten Effekt von der Quantität her für Secukinumab im Vergleich zu Fumaderm.

Insgesamt sind, egal wie man es sich anschaut, über alle Analysen hinweg die Unterschiede zwischen den Therapien in Bezug auf Wirksamkeit sehr deutlich.

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

Frau Dr. Geier: Ich habe zwei Fragen. Eine Nachfrage bezieht sich auf die Patienten, die im Fumaderm-Arm nicht per protocol behandelt wurden. Das sind ja 70 Prozent. Von 40 Prozent wissen wir, dass sie einen Therapieabbruch aufgrund von UEs durchgeführt haben. Kann man sagen, dass von diesen 70 Prozent also 40 Prozent die Therapie aufgrund von UEs abgebrochen haben und dann eben ungefähr 30 Prozent aufgrund von Dosisabweichungen die Therapie abgebrochen haben? Wäre das so herzuleiten?

Die zweite Frage bezieht sich auf den NAPSI 100. Da haben Sie nur diejenigen Patienten ausgewertet, die schon zu Studienbeginn eine Nagelbeteiligung hatten. Das war nur die Hälfte aller Patienten.

Haben Sie da auch Analysen durchgeführt, die alle Patienten eingeschlossen haben, also auch diejenigen, die im Studienverlauf eine Nagelbeteiligung erfahren bzw. gezeigt haben?

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

Herr Dr. Melzer (Novartis): Zur ersten Frage: Wir sehen keinen Effekt von Abweichungen der Dosis vom Prüfplan in Bezug auf das anhaltende Verbleiben in der Studie und keinen Effekt auf die Response. Wir sehen allerdings, dass bei Patienten mit unerwünschten Ereignissen, bei denen es schwierig wird, die Therapie quasi nach Schema fortzusetzen, mehr individuell therapiert wird und dass die Ärzte aufgrund ihrer Erfahrungen dort die Dosis anpassen, und zwar auch so anpassen, wie es für den Patienten richtig ist, selbst wenn im Prüfplan dazu nichts steht und das nicht explizit so vorgesehen ist.

Natürlich sind Patienten mit unerwünschten Ereignissen dann auch diejenigen Patienten, die früher aus der Studie ausscheiden. Den Zusammenhang, so wie Sie ihn hergestellt haben, kann ich so nicht nachvollziehen. Es ist im Gegenteil so, dass die unerwünschten Ereignisse beides bedingen: Abweichungen von der Dosis und dann auch das Ausscheiden aus der Studie. Wegen des früheren Ausscheidens aus der Studie bedingen sie dann auch eine geringere Response.

Aber wenn man sich nur all jene Patienten anschaut, die nicht wegen unerwünschter Ereignisse aus der Studie ausscheiden, so sehen wir auch bei ihnen eine Zahl von Abweichungen in der Dosis. Dort sehen wir aber im Vergleich zu den Patienten, die keine Dosisabweichungen haben, weder einen Unterschied in Bezug auf Response noch einen Unterschied in Bezug auf Therapieadhärenz und Verbleiben in der Studie. Das heißt, das unerwünschte Ereignis ist quasi das, was dazu führt, dass die Patienten früher ausscheiden, und das führt auch dazu, dass die Ärzte individuelle Entscheidungen für den Patienten treffen, die nicht wörtlich in der Fachinformation stehen, deswegen nicht wörtlich im Prüfplan stehen und deswegen von uns aus formalen Gründen als Abweichungen vom Prüfplan dokumentiert wurden, weil wir sehr genau, tagesgenau, dokumentiert haben, was dort passiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der NAPS! Er ist viergeteilt, haben wir eben gelernt.

Herr Dr. Melzer (Novartis): Den NAPS! haben wir analog zu bisherigen Studien an Baseline bei allen Patienten erhoben. Bei Patienten, die an Baseline keine Nagelbeteiligung aufwiesen, haben wir auch deshalb, weil die Erhebung des NAPS! sehr aufwendig ist, wie Sie von Professor Augustin schon gehört haben, im Verlauf der Studie nicht noch einmal eine Erhebung des NAPS! an allen Stellen nachgefragt; das war im Prüfplan nicht vorgesehen. Einige wenige Ärzte, die das beobachtet haben, haben es dennoch dokumentiert. Das ist aber keine valide Grundlage. Weil im Prüfplan eben nicht vorgesehen ist, dass es dokumentiert wird, müssen wir die Möglichkeit annehmen, dass bei anderen Patienten, bei denen ein neues Symptom gemäß NAPS! im Verlauf aufgetreten ist, es nicht dokumentiert wurde. Allerdings muss ich dazu anmerken: Bis jetzt ist der NAPS! insofern als patientenrelevant anerkannt, als dass ein NAPS! 100 anerkannt ist, eine vollständige Besserung des NAPS!.

Selbst wenn wir jetzt erhoben hätten, bei welchen Patienten Nagelbeteiligung neu auftritt, wäre es schwierig zu definieren, inwiefern sie NAPS! 100 erreicht haben oder nicht. Aber ich glaube, egal wie man es macht, man kann nicht sagen, dass sie NAPS! 100-Responder gewesen wären. Insofern hätte uns, wenn NAPS! 100 die einzig akzeptierte Operationalisierung ist, das Erheben neu aufgetretener NAPS!s nicht geholfen, um den Zusatznutzen anders zu bewerten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): War das die Frage, Frau Geier?

Frau Dr. Geier: Ja, ja, doch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Vervölgyi noch einmal.

Herr Vervölgyi: Dazu eine kurze Anmerkung: Man kann es dann nicht mehr NAPSI-Responder nennen, weil natürlich manche zu Beginn gar keinen Nagelbefall hatten. Aber was natürlich möglich wäre, wäre die Betrachtung, wie viele Patienten zum Beispiel zum Studienende keinen Befall mehr am Nagel haben. Das wäre durchaus bezogen auf alle Patienten der Studie möglich gewesen, dann vielleicht unter einem anderen Namen; aber es wäre dann tatsächlich beispielsweise „Freiheit von Nagelbefall zum Studienende“. Das wäre sicherlich möglich gewesen, wenn man denn alle Patienten hinsichtlich ihres Nagelbefalls beobachtet hätte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Melzer.

Herr Dr. Melzer (Novartis): Das wäre absolut möglich gewesen. Wenn allerdings ein Großteil der Patienten bereits Freiheit von Nagelbefall an Baseline hat, dann ist die Frage, ob dieser Endpunkt ausschließlich die Wirksamkeit betrifft oder ob er zum Teil einfach natürliche Imbalancen in der Randomisierung betreffen kann. Wenn zum Beispiel in einer Gruppe 40 Prozent der Patienten an Baseline Nagelbeteiligung haben, in der anderen Gruppe aber 50 Prozent der Patienten an Baseline Nagelbeteiligung haben, könnte sich das ja auch auf die Zahl der Patienten, die am Ende der Studie Nagelbeteiligung haben, mit auswirken.

Aber: Ja, ich gebe Ihnen recht, eine andere Operationalisierung wäre möglich gewesen. Soweit wir wissen, wäre diese andere Operationalisierung momentan zumindest noch nicht als patientenrelevant anerkannt. Sollte sich das ändern und der G-BA oder das IQWiG würde entscheiden, dass eine solche Operationalisierung als patientenrelevant anerkannt ist, dann könnte man in künftigen Studien auch bei allen Patienten vom Start bis zum Ende der Studie den NAPSI erheben, um diesen Endpunkt angemessen darlegen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Die Überlegung, dass im Verlaufe der Studie ein Neuauftreten von Nagelbeteiligung vorkommt, ist theoretisch richtig, aber aus klinischer Sicht eher unwahrscheinlich, weil es bei der Nagelbeteiligung keinen undulierenden Verlauf gibt, um das Unwort noch einmal zu sagen, sondern dies ein relativ stabiler Verlauf über die Zeit ist und eine Änderung nur selten zu erwarten ist. Das heißt, der Anteil derjenigen, die bei Einschluss keine Nagelbeteiligung haben, wird über die Zeit ziemlich stabil bleiben. Es kommt noch hinzu, dass in beiden Armen eine aktive Therapie gemacht wird, die es wiederum noch einmal unwahrscheinlicher macht, dass unter der Therapie ein erneutes Nagelaufkommen entsteht, sodass ich diese Ergebnisse, so wie sie sich darstellen, für glaubhaft und auch für nützlich für die Praxis halte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Sticherling, sehen Sie das genauso? – Herr Stavermann?

Herr Prof. Dr. Sticherling (Uni-Hautklinik Erlangen): Ja, ja, im Prinzip genauso. Die Nagelveränderungen sind eher ein stabiles Phänomen. Natürlich wäre es theoretisch interessant gewesen zu gucken, ob ursprünglich von Nagelbefall freie Patienten im Laufe der Studie Veränderungen bekommen. Aber der primäre Ansatz der Studie, die NAPSI-Veränderungen zu erfassen, wäre dadurch nicht

sinnhaft erfassbar gewesen. Es ist ein eher konstantes Phänomen und in dem zeitlichen Verlauf der Studie letztlich auch nicht gut kontrollierbar.

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

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Nachfrage; Sie haben es im Prinzip schon gesagt. Aber ich habe es jetzt so verstanden: Nagelbeteiligungen sind ein Merkmal von Psoriasis-Patienten, entweder sie haben eine oder sie haben keine, aber es verläuft nicht schubförmig wie die übrige Hautbeteiligung. Ist das richtig?

Herr Prof. Dr. Sticherling (Uni-Hautklinik Erlangen): Es ist eher ein konstanter Faktor. Längst nicht alle Patienten haben Nagelveränderungen, wie auch diese Studie gezeigt hat. Je nachdem, wie scharf man Nagelveränderungen definiert, liegen in verschiedenen Studien die Daten sehr unterschiedlich. Aber es betrifft nicht alle Patienten, und das ist eher ein konstanter Faktor, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Augustin, noch Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Um das noch ein letztes Mal zu unterstreichen: Wir haben Daten im Langzeitverlauf aus dem Register PsoBest von über 6.000 Patienten. Es ist eine Rarität, dass jemand, der beobachtet wurde ohne Nagelbeteiligung, diese innerhalb eines Jahres entwickelt. Das sind unter 1 Prozent, um einmal eine Zahl zu sagen. Das ist für die Diskussion, wie wir sie hier führen, sicherlich nicht relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Melzer.

Herr Dr. Melzer (Novartis): Wenn ich dazu noch einmal ergänzen darf: Wir haben natürlich in der Studie negative Veränderungen von Symptomatik und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen, sofern sie ungestützt berichtet wurden, erfasst. Wenn also große Zahlen neu entwickelter Nagelpsoriasis in einer Anzahl da gewesen wären, die relevant ist, dann hätten wir das auch in den unerwünschten Ereignissen so wiederfinden müssen, was wir nicht getan haben.

Das ist jetzt keine abschließende Betrachtung. Das schließt nicht aus, dass das, was Sie vorgeschlagen haben, Herr Vervölgyi, Sinn machen könnte, aber das schließt zumindest aus, dass wir einen großen Effekt haben, den wir ignorieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nur noch einmal: Herr Augustin, wie viele Patienten haben Sie in diesem Register gehabt, von dem Sie sprachen?

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): 6.700 Patienten; der Anteil an Nagelpsoriasis ist knapp 60 Prozent. Das stimmt ziemlich gut mit dieser Studie überein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Unter 1 Prozent, die es eben anfangs nicht hatten und bei denen es dann im Verlauf der Erkrankung auftritt?

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Genau, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das bestätigt die These, die Sie aufgestellt haben: Hätte, hätte, Fahrradkette. Das war das, wenn wir das übertragen? – Ja, okay, alles klar. – Dann weitere Fragen?

Ich muss noch einmal nach den EMA-Langzeitdaten fragen, auch wenn wir das eben schon einmal durchgekaut haben. Haben Sie in Bezug darauf über den Zulassungsprozess hinaus neuere Erkennt-

nisse gewonnen? Wir sind jetzt hier ein bisschen redundant; ich beziehe mich auf das, was wir eben gehört haben. Da ist gesagt worden, bei den Infektionen waren es eher marginale Dinge, die sich im oberen Halsbereich abgespielt haben, bei den Neutropenien ist es eine überwiegend weniger gravierende kritische Masse, so etwa 1 Prozent, bei denen man sagen muss, da muss man aufpassen, und für maligne Erkrankungen gibt es wegen der relativ langen Entstehungsdauer, die solche Erkrankungen brauchen, noch keine über den Zulassungsprozess hinausgehenden Signale. Aber das müssten wir hier dann auch noch einmal haben. Vielleicht ist es bei Ihnen ja auch anders. Wer macht das? – Wieder Herr Melzer.

Herr Dr. Melzer (Novartis): In der Tat stellt sich das ganz vergleichbar dar wie das, was Sie gehört haben. Wir sehen über den Zulassungsstatus hinaus kein verändertes Risiko-Nutzen-Profil in Bezug auf Malignitäten, schwere Infektionen oder auch Neutropenien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wie lange haben Sie jetzt beobachtet? Haben Sie das irgendwie systematisch gemacht? Wann gibt es da irgendwelche Zahlen? Ich frage dies, weil wir eben von Kongressen gehört hatten; aber das muss ja bei Ihnen nicht der Fall sein. – Bitte schön.

Herr Dr. Melzer (Novartis): Wir haben aus langlaufenden Studien jetzt in einem Manuskript Dreijahresdaten in Bezug auf die Sicherheit veröffentlicht, und wir haben Vierjahresdaten auch auf einem Kongress als Poster veröffentlicht. Dort zeigen sich, wenn man die Jahre miteinander vergleicht, gleichbleibende Sicherheitsprofile über die Jahre hinweg. Wenn überhaupt, dann sieht man in Bezug auf milde Infektionen eher eine Häufung in den ersten Jahren; dies nimmt dann mit der Zeit ab. Aber das wäre vielleicht überinterpretiert in den Daten. Im Großen und Ganzen muss man sagen: Es ergibt sich in unseren Beobachtungen durch die Langzeitbehandlung kein neues Sicherheitsereignis. Wenn Sie mögen, können wir Ihnen im Nachgang diese Publikation, das Poster und das Paper, zukommen lassen, damit Sie die Daten vorliegen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe gefragt, weil Sie von Manuskripten sprachen und das Wesen eines Manuskripts ja gemeinhin dessen nicht gegebene öffentliche Zugänglichkeit ist. – Ich sehe schon die Aufregung, Herr Wasmuth. Das Poster ist weniger relevant; aber das Manuskript wäre dann entscheidend. – Herr Wasmuth, jetzt belehren Sie mich über den Charakter eines Manuskriptes. Bitte schön.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Nein, nein, gar nicht, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie dürfen sagen, was Sie möchten.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Ich wollte einfach nur ergänzen: Es ist tatsächlich im „British Journal of Dermatology“ veröffentlicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Das können wir Ihnen gerne zukommen lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Prima. – Dann haben wir Herrn Kunz.

Herr Kunz: Sie erwähnten, dass die WHO die Psoriasis als schwerwiegende nicht infektiöse Erkrankung anerkannt hat. War diese Anerkennung mit irgendeinem Score verbunden?

Eine weitere Frage, die ich darüber hinaus habe, ist: Die Psoriasis wird in die Schweregrade moderat sowie mittelschwer bis schwer eingeteilt. Es gibt keine Differenzierung zwischen mittelschwer und schwer. Der PASI geht von 0 bis 75, und eben wurde erwähnt, dass die EMA bei 20 irgendwie einen Cut macht, um eine Psoriasis als schwer einzustufen. Ist das jetzt eine Verwaltungsentscheidung der EMA, oder gibt es dafür Evidenz?

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

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Zunächst zur WHO. Die WHO beruft sich nicht auf einen Algorithmus, um zu sagen, das ist eine schwerwiegende, relevante Erkrankung, sondern der Score fasst die Weltliteratur zum „disease burden“, zum Schweregrad vor allem aus Patientensicht, zusammen. Da werden unter anderem Studien mit generischen Lebensqualitätsinstrumenten wie EQ-5D oder SF-36 zitiert, wo sich zeigt, dass das Ausmaß der Belastung der Patienten und die Einbußen an Lebensqualität sich in einem Bereich wie bei anderen schweren chronischen Erkrankungen wie Diabetes bewegen oder dass es sogar noch darüber liegt: Krebskrankheiten, Zustand nach Herzinfarkt und vergleichbar mit Rheuma. In dieser Gesamtschau sagt die WHO: Ja, das ist eine schwerwiegende Erkrankung, wissend, dass es Unterschiede im Schweregrad gibt.

Diese Unterschiede – das betrifft den zweiten Teil der Frage – werden in der Tat weltweit nicht einheitlich gehandhabt. Es gibt einen Cut-off von PASI ≥ 10 oder DLQI ≥ 10 , die meistens eingesetzt werden, wobei ein Teil diese kombiniert und sagt, es liegt eine schwere Erkrankung vor, wenn beide > 10 sind, DLQI als Lebensqualitätseinbuße und PASI, und andere sagen, wenn der Wert bei DLQI oder PASI > 10 ist. Das ist schon einmal die erste Offenheit.

In der Tat gibt es dann zwischen „moderat“ und „schwer“ keine einheitliche Definition. Dieser Cut-off von 20 der EMA wurde damals durch eine Studie von uns zitiert, die wir ungefähr 2011 publizierten, wobei wir aus rein systematischen Gründen sagten, wir müssen irgendwo einen Cut-off setzen, um „moderat“ und „schwer“ zu unterscheiden. Wir machten das dann mit Ankervariablen und kamen auf einen PASI von 20. Aber das ist nicht in Stein gemeißelt, sondern war nur eine Orientierung. Tatsache ist, dass es ein Kontinuum des Schweregrades gibt und wir alle daran denken sollten, ihn nicht allein über das körperliche Ausmaß der Beschwerden, sondern über die Einbuße an Lebensqualität zu definieren, die im Querschnitt nicht eng miteinander korrelieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Dr. Sticherling, möchten Sie noch ergänzen, oder ist das alles zum zweiten Teil?

(Prof. Dr. Sticherling [Uni-Hautklinik Erlangen] nickt.)

– Es ist okay; er nickt – Weitere Fragen sehe ich keine mehr. – Doch. – Herr Kunz, bitte.

Herr Kunz: Macht es Sinn, wenn man mit weniger als sechs Tabletten bei der Therapie mit Fumaderm den PASI 75, also das geringste gewünschte Ziel, erreicht hat, die Dosis dann noch zu steigern, um auf einen PASI 90 zu kommen?

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Ich glaube, das können wir alle drei beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, machen Sie es alle drei; dann haben wir es dreimal. Ich würde sagen, Herr Augustin, damit er sich vorbereiten kann, Herr Professor Sticherling, und dann Herr Dr. Stavermann. Damit machen wir es entsprechend der Sitzordnung.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Der Einsatz von Fumaderm ist immer ein Trade-off, also eine Abwägung zwischen den meistens erlebten Nebenwirkungen und dem, was man therapeutisch erreichen will. Diese Anzahl von sechs Tabletten ist etwas, was keineswegs immer für bare Münze genommen werden darf. Wenn bei zwei oder drei Tabletten die Nebenwirkungen zu stark sind, dann titriert man das wieder herunter und jongliert damit.

Sechs Tabletten erreichen die wenigsten. Wir haben in PsoBest bei 1.500 Patienten eine Erhaltungsdosis von ungefähr zwei Tabletten, nicht mehr. Selbst die drei werden oft gar nicht erreicht. Da muss man sich damit begnügen, was man hat, oder die Therapie wechseln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Sticherling.

Herr Prof. Dr. Sticherling (Uni-Hautklinik Erlangen): Das bezieht sich auf die Diskussion, die wir vorher hatten. Die Empfehlungen in Fachinformationen sind tatsächlich eher als Empfehlungen zu sehen und entsprechen nicht dem klinischen Alltag. Wenn man Patienten auf 3 x 2 Tabletten treibt, wird man eine sehr hohe Ausfallrate der Patienten haben. Aber es wird immer individuell angepasst, und diese Dosisangabe ist als Empfehlung zu sehen und auf den klinischen Alltag und den einzelnen Patienten herunter zu brechen.

Es ist tatsächlich so – auch das belegen Studien –, dass das Befinden des Patienten nicht besser wird, wenn er unbedingt auf die 3 x 2 Tabletten zwanghaft hochgetrieben wird, eher auf Kosten der Nebenwirkungen und des drohenden Abbruches. Es ist tatsächlich so, dass Patienten mit ein bis drei Tabletten im statistischen Mittel aus verschiedenen Studien mit drei Tabletten Fumaderm entsprechende Effekte haben. Ihre Frage, ob man jemanden, der PASI 75 mit drei oder vier Tabletten noch nicht erreicht hat, mit 3 x 2, also der vollen Dosierung, zu diesem Wert bekommt, ist eher mit Nein zu beantworten. Der klinische Alltag ist: Man titriert den Patienten bis zur Wirksamkeit oder zur Toleranzgrenze hoch. Die Toleranzgrenze von 3 x 2 Tabletten erreichen die wenigsten Patienten; sie liegt deutlich darunter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bevor ich Herrn Dr. Stavermann das Wort gebe, bringe ich es auf einen einfachen Nenner: Was nützt ein wunderschönes Hautbild, PASI 100, wenn es auf dem Klo niemand mehr sieht? – Das ist nicht evidenzbasiert, was ich hier gesagt habe. – Herr Dr. Stavermann.

Herr Dr. Stavermann (BVDD): Das ist auch bei uns die klinische Erfahrung: Zwei Tabletten ist der Durchschnitt. Das ist das, was die Patienten in der Regel nehmen. Man bekommt sie mit einer höheren Dosis meistens nicht zu einem besseren PASI. Das sind Einzelfälle, aber nicht die Regel.

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

Herr Vervölgyi: Es geht natürlich auf gar keinen Fall darum, die Patienten auf Teufel komm raus auf sechs Tabletten am Tag zu bekommen. Es ging in der Dossierbewertung tatsächlich darum, Folgendes zu sagen: Die Anlage der Studie, nämlich dass die Patienten titriert werden sollten, dass das Therapieziel der PASI 75 war und sie dann im individuellen Fall hochtitriert werden können, während an anderer Stelle steht, sobald sie das Therapieziel erreicht haben, sei die Dosis so zu senken, und zwar unter der Maßgabe, das Therapieziel zu halten, hat zur Folge, dass es da, wo die Endpunkte darüber hinausgehen – nehmen wir den PASI 90 von mir aus auch und nicht nur den PASI 100, oder nehmen wir auch den DLQI 0-1, was ja auch mehr oder weniger in die gleiche Richtung geht –, zu einer Benachteiligung des Vergleichsarms kommt, einfach aus diesem Grund. Es geht nicht darum, dass alle Patienten immer bis ultimo austerapiert werden sollen – das ist gar nicht der Punkt –, son-

dern einfach nur, dass es für diese Endpunkte, wenn man sich die Ergebnisse anguckt, hat das wahrscheinlich auch wenig Auswirkungen, weil die Effekte so groß sind. Aber nur darum ging es an diesem Punkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Sticherling.

Herr Prof. Dr. Sticherling (Uni-Hautklinik Erlangen): Es wird aber kein Patient gestoppt werden, wenn er den PASI 75 erreicht hätte, weil natürlich unser Ziel die völlige Erscheinungsfreiheit ist. Wenn ein Patient die Dosis bei PASI 75 beispielsweise toleriert, dann würde man ihn potenziell weiter steigern in der Hoffnung, ihn noch auf PASI 100 zu kriegen. Ihn aber in der Hoffnung, dass er noch PASI 100 erreicht, auf die 3 x 2 Tabletten zu prügeln, obwohl er, wie Sie es etwas flapsig formuliert haben, massive Nebenwirkungen hat, ist nicht korrekt. Wir würden im klinischen Alltag – wir haben einen Algorithmus, nach dem wir mit PASI 50 arbeiten – bei Woche 12 oder Woche 16 entscheiden, wenn dieser PASI nicht erreicht ist und der DLQI sich nicht entsprechend verändert hat, ob die Therapie angepasst wird. Aber wir hätten auch in dieser Studie bei jemandem, der PASI 75 erreicht hat, deswegen nicht aufgehört oder wären heruntergegangen, sondern hätten ihn natürlich weiter titriert. Das war die Freiheit, die wir hatten, was Sie als Protokollverletzung wahrnehmen, die aber tatsächlich dem klinischen Alltag entspricht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Vervölgyi: Da folge ich Ihnen voll und ganz, dass es im Therapiealltag wahrscheinlich auch so ist. Allerdings besagt die Anlage der Studie, so wie es im Protokoll beschrieben ist, etwas anderes. Das ist einfach nur der Punkt, den ich unterbringen möchte.

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

Herr Dr. Melzer (Novartis): Zur Anlage der Studie: Genau in diesem Punkt war es uns wichtig, dies genau mit dem G-BA abzustimmen, damit wir für die Patienten einen fairen Vergleich zwischen Secukinumab und Fumaderm haben, bei dem die maximale Wirksamkeit von Fumaderm zum Tragen kommt, sofern diese Wirksamkeit mit der entsprechenden Dosis auch noch verträglich ist. Deswegen hatten wir eigentlich auch in der Beratung ein Einvernehmen gefunden, dass es zum einen möglich ist, nach Ansprechen herunter zu titrieren – das haben wir uns nicht ausgedacht; vielmehr ist in der Fachinformation von Fumaderm vorgesehen, nach Ansprechen die Dosis auf diejenige anzupassen, die für das Ansprechen ausreicht –, und zum anderen über das hinaus, was dort vorgesehen ist, auch zu erlauben, dass weiter gesteigert wird, weil das nicht nur, wie Sie gehört haben, der klinischen Praxis entspricht, sondern weil es auch dazu führt, dass wir die bestmögliche Wirksamkeit von Fumaderm sehen. Es gibt viele Patienten, die gesteigert haben. Wir sehen aber bei den Patienten, die gesteigert haben, nachdem sie PASI 75 erreicht hatten, gar nicht eine so deutliche Verbesserung der Wirksamkeit darüber hinaus. Es gibt Patienten, die PASI 90 und PASI 100 erreichen; aber die Chance, PASI 90 und PASI 100 zu erreichen, war gar nicht davon abhängig, ob ich nach PASI 75 noch weiter die Dosis steigere oder nicht. Zumindest in unseren Analysen konnten wir das nicht sehen.

Es ist also durchaus so, dass wir in den Prüfplan auch in Bezug auf die höheren Wirksamkeitsendpunkte dem Arzt das Bestmögliche an Flexibilität gegeben haben, um mit Fumaderm die bestmögliche Wirksamkeit für den Patienten zu erreichen und gleichzeitig die Verträglichkeit aufrechtzuerhalten. Ich denke, es ist in der Studie deutlich geworden, wie Sie ja auch schon sagten: Die Effektunterschiede, die Größe in den Effekten, ist sehr deutlich. Selbst wenn der eine oder andere Patient mit ei-

ner Tablette mehr auch noch PASI 90 erhalten hätte, hätte das diesen Unterschied nicht wieder umgekehrt.

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

Herr Prof. Dr. Sticherling (Uni-Hautklinik Erlangen): Um das noch zu ergänzen: In der Studie sind Konzessionen pro Fumaderm gemacht worden. Wenn beispielsweise die üblichen Studiendauern für Psoriasis-Studien, die bei zwölf oder 16 Wochen liegen, angewandt worden wären, hätte Fumaderm deutlich schlechter abgeschlossen als jetzt. Die 24 Wochen waren schon eine deutliche Verlängerung in dem Sinne, Fumaderm seine Möglichkeit zu geben. Wenn wir sehr rigoros das Aufdosierungsschema genommen hätten, wie ich es als Empfehlung formuliere und wie es in der Fachinformation steht, dann wären noch sehr viel mehr Patienten zum Nachteil des Präparates herausgefallen, als es jetzt der Fall ist.

Es ist natürlich schwierig, ein Präparat, das ein relativ klares und verfolgbares Injektionsintervall hat, versus einem oralen, das man letztlich zumindest im klinischen Alltag titrieren kann, rigoros im Rahmen einer Studie zu vergleichen. Meines Erachtens ist dies auch das Problem, eine klare Studie mit einem klaren Protokoll, das nicht verletzt werden sollte, versus dem tatsächlichen Alltag zu sehen. Noch einmal: Fumaderm hätte, wenn wir es rigoros gemacht und auch so protokolliert und verfolgt hätten, sehr viel schlechter abgeschlossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Ich sehe keine weiteren Fragen mehr. – Herr Kress, wenn Sie möchten, dann geben Sie bitte eine kurze Zusammenfassung dessen, was für Sie wichtig ist.

Herr Dr. Kress (Novartis): Vielen Dank. – Zusammenfassend möchte ich noch einmal die konsistenten und sehr großen Effekte von Secukinumab im Vergleich zu Fumarsäureestern unterstreichen, die den Zusatznutzen von Secukinumab auch für die Population A belegen. Nach dem IQWiG-Methodenpapier wird dieses Ausmaß an Effekten als dramatisch bezeichnet.

Wir haben das Thema „Relevanzschwelle für die Responder-Analyse des SF-36“ kurz angesprochen. Hier würden wir uns wünschen, für kommende Verfahren eine Klärung zu bekommen, wie damit umzugehen ist.

Außerdem haben wir dargelegt, dass aus Sicht der WHO die Psoriasis eine schwerwiegende Erkrankung ist. Wir möchten Sie bitten, den PASI 75- und 90-Response als patientenrelevante Endpunkte in diesem Verfahren und auch in zukünftigen Verfahren zu berücksichtigen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für die Diskussion, die jetzt naturgemäß bei Ihnen ein bisschen kürzer ausgefallen ist, weil wir vorher schon fast zwei Stunden über ähnliche Fragestellungen diskutiert hatten, die teilweise hierauf eins zu eins übertragen werden konnten.

Ich kann zusagen – für mich ist das jetzt völlig neu –, dass wir uns wirklich über die Problematik SF-36-Relevanzschwellen Gedanken machen müssen. Für mich war, wenn wir beraten und den SF-36 genannt haben, eigentlich immer klar, dass in dem entsprechenden Handbuch mit hinreichender Klarheit definiert ist, was relevant ist und was nicht relevant ist. Dass dies jetzt, wie Sie ja auch einräumen, möglicherweise völlig zu Recht methodisch an der einen oder anderen Stelle hinterfragt wird, müssen wir einfach auf die Agenda nehmen, um dann auch die entsprechende Klarheit zu bekommen.

Danke, dass Sie da waren. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, in unsere Entscheidung einbeziehen. – Diese Anhörung ist damit beendet.

Schluss der Anhörung: 12.50 Uhr