

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Baricitinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. August 2017
von 13.00 Uhr bis 14.07 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Famulla
Frau Sellenthin

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**:

Frau Dr. Hagen
Frau Dr. Herrmann

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

Frau Leisten
Frau Spyra

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

Frau Darowski
Herr Dr. Holzkämper
Frau Prof. Dr. Kretschmer
Frau Dr. Nicolay

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH**:

Herr Bahr
Herr Dr. Erdmann

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

Frau Lefevre
Herr Wilkening

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

Herr Dr. Behmer
Frau Dr. Genet

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG**:

Herr Peters
Herr Voss

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

Frau Dr. Albrecht
Frau Dr. Art

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

Herr Gille
Herr Dr. Kumke

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)**:

Herr Prof. Dr. Krüger
Herr Dr. Listing

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

Herr Dr. Schraishuhn

Herr Dr. Werner

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Beginn der Anhörung: 13.00 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 mündlichen Anhörungstermin im Stellungnahmeverfahren Baricitinib. Wir haben als Basis des heutigen Anhörungstermins die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. Juni 2017, zu der eine ganze Reihe von Stellungnahmen eingegangen sind, zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer, von Lilly, dann von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, namentlich von AbbVie, von Bristol-Myers Squibb, von Janssen-Cilag, von Medac, von Novartis, von Pfizer, von Roche, von Sanofi und von UCB Pharma, außerdem vom Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst für das Protokoll wieder die lästige Pflicht erfüllen und Ihre Anwesenheit feststellen. Ich begrüße für Lilly Frau Prof. Dr. Kretschmer – sie ist da –; dann ist Frau Dr. Holzkämper – –

(Zuruf: Herr Dr. Holzkämper!)

– Herrn Dr. Holzkämper, genau. Das war der Test, ob Sie noch munter und fidel sind. Dann begrüße ich Frau Darowski – ja – und Frau Dr. Nicolay – jawohl –, weiter für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie Herrn Prof. Dr. Krüger und Herrn Dr. Listing – ja –, dann für AbbVie Frau Famulla und Frau Sellenthin – ja –, dann für Bristol Frau Dr. Hagen – ja – und Frau Dr. Hermann – sie ist auch da –, ferner für Janssen Frau Leisten und Frau Spyra – ja –, für Medac Herrn Bahr – ja – und Herrn Dr. Erdmann – er ist auch da –, für Novartis Frau Lefevre und Herrn Wilkening – ja –, für Pfizer Herrn Dr. Behmer und Frau Dr. Genet – ja –, dann für Roche Herrn Peters und Herrn Voss – ja –, für Sanofi Frau Dr. Albrecht und Frau Dr. Art – ja –, für UCB Herrn Gille – ja – und Herrn Dr. Kumke – er ist auch da – sowie für den vfa wiederum Herrn Schraishuhn und Herrn Dr. Werner; sie sind beide noch da. – Ist noch jemand im Saal, der nicht aufgerufen wurde? Dies ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich wie üblich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einführend zur Dossierbewertung des IQWiG und zu den aus seiner Sicht wesentlichen Punkten Stellung zu nehmen. Vorher gebe ich den üblichen geschäftsleitenden Hinweis: Wir führen wieder Wortprotokoll, weshalb Sie bitte Ihren Namen, das entsendende Unternehmen oder die Fachgesellschaft nennen und das Mikrofon benutzen, wenn Sie das Wort ergreifen.

Ich hätte zwei, drei Punkte, zu denen ich gerne einige Aussagen bekäme. Wir haben eine kleine Problematik, was Daten zum Sicherheitsprofil und zur Langzeitsicherheit angeht, weil es sich hier um den ersten Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse handelt. Meine Frage ist deshalb: Gibt es bereits weitere Daten zum Sicherheitsprofil oder zur Langzeitsicherheit oder sind sie in der Generierung begriffen und wann wären solche Daten zu erwarten? Dann würde mich interessieren, ob es gerechtfertigt ist, einige Symptome wie Schmerzen und Krankheitsaktivität mit der Ausprägung als nicht schwerwiegend zu klassifizieren. Wichtig ist zudem, weil es auch in einer ganzen Reihe von Stellungnahmen angesprochen worden ist, folgende Frage: Ist es sinnvoll und angezeigt, die Patientenpopulationen B und C getrennt zu betrachten, wie es durch die Einteilung in der zVT vorgesehen ist, oder handelt es sich aus klinischer Perspektive um vergleichbare Patienten, wofür die identische zVT

sprechen könnte, und sollte daher die Gesamtpopulation der vorgelegten Studie berücksichtigt werden? Das ist etwas, auf das der pharmazeutische Unternehmer mit Sicherheit eingehen wird.

Dann müssten wir uns noch über Patientenzahlen unterhalten, hierbei vor allem über Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren: Können diese Patienten nur anhand eines Prognosefaktors, nämlich des Rheumafaktors, hergeleitet werden, oder sind weitere verlässliche Daten aus dem Register oder woher auch immer verfügbar? Last but not least – aber darauf werden Sie ja eingehen – geht es um die Frage, wie der Stellenwert von Baricitinib im Anwendungsgebiet insgesamt einzuschätzen ist. – Im Zweifel brauchen wir Sie aber nicht aufzufordern, Frau Professor Kretschmer, dazu etwas zu sagen; das werden Sie sicherlich tun. Damit erteile ich Ihnen auch das Wort. – Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielen Dank. – Herr Vorsitzender, meine Damen und Herren, guten Tag. Bevor wir in die Anhörung einsteigen, möchte ich Ihnen kurz den Hintergrund zu einer Pressemitteilung geben, die vor circa eineinhalb Wochen zu Baricitinib und der FDA veröffentlicht wurde. Dort wurde mitgeteilt, dass sich die Zulassung zu Baricitinib in den USA verzögern wird und dass wir in diesem Jahr dort nicht wieder einreichen. Hintergrund ist, dass die FDA zu den fünf thrombotischen Fällen, die wir haben, weitere Daten sehen möchte, und deshalb stockt es da ein wenig.

Es ist allerdings festzuhalten, dass im Gegensatz zur FDA das Präparat Baricitinib von der EMA und mittlerweile auch von Japan und der Schweiz auf Basis des identischen Datenpakets, also dessen, was wir bei der FDA eingereicht haben, anerkannt wurde und eine Zulassung für die mittelschwere bis schwere rheumatoide Arthritis erteilt wurde. Alle drei Zulassungsbehörden haben ein positives Votum bei dem Risk-benefit Assessment abgegeben.

Da uns die Sicherheit der Patienten aber immer wichtig ist und an erster Stelle steht, haben wir bereits bei der EMA eine Änderung der Fachinformation beantragt. Ungefähr ab Mitte August wird es in der Fachinformation eine Änderung unter 4.4 mit dem Hinweis geben, dass die Ärzte bei der Anwendung von Baricitinib bei Patienten, die ein Risiko für eine Beinvenenthrombose haben, genauer hinschauen sollen, sodass dementsprechend dies als Warnhinweis aufgenommen ist. Diese Aufnahme beruht nicht auf neuen Daten; das sind die identischen Daten. Wir haben nur gedacht, es ist im Sinne der Patienten und im Sinne der Ärzte, die Baricitinib verordnen, den Hinweis darin zu haben. Auch bei den Pharmakovigilanzdaten, die wir selbstverständlich erheben, gibt es keine weiteren Hinweise darauf, dass es neben den fünf Fällen, die auffällig waren, andere Fälle gibt. Das ist tatsächlich nur eine Vorsichtsmaßnahme, um in der Fachinformation komplett zu sein.

Wenn wir jetzt in die Nutzenbewertung, also das heutige Thema, einsteigen, lassen Sie mich kurz das Team vorstellen, mit dem wir heute da sind. Das ist zu meiner Linken Frau Darowski, zuständig für Patientenzahlen, für die Zahlen aus dem Dossier, verantwortlich für das Dossier, zu meiner Rechten Frau Nicolay für die Statistik und ganz rechts außen Herr Holzkämper für alle Fragen der Medizin, die sich ergeben.

Weil wir, wie Sie es schon erwähnt haben, Herr Hecken, heute zum ersten Mal bei einer frühen Nutzenbewertung zum Thema rheumatoide Arthritis hier sind, lassen Sie mich ein bisschen das Krankheitsbild und die Patienten beschreiben, die unter rheumatoider Arthritis leiden. Rheumatoide Arthritis ist eine chronische progrediente Autoimmunerkrankung. Sie führt zur Zerstörung der Gelenke und bedarf nach der Diagnose einer lebenslangen Therapie. Patienten, die unter rheumatoider Arthritis leiden, haben unter anderem starke Schmerzen, leiden unter Erschöpfung, unter Funktionseinschränkungen auf Basis der Entzündungseffekte und zeigen die sogenannte Morgensteifigkeit. Das heißt, sie haben morgens sehr große Schwierigkeiten, aus dem Bett zu kommen. Das dauert bei den Patienten, die wir in der Studie haben, im Mittel zwei Stunden, was natürlich einen bedeutsamen Einschnitt für die Patienten in ihrem täglichen Leben bedeutet. Die Patienten sind zu zwei Drittel Frauen. Im Schnitt liegen die Patienten ungefähr bei 50 Jahren; das heißt, sie sind im erwerbsfähigen Alter

und haben auch zumeist eine Familie zu versorgen. Wir haben einiges an Therapeutika verfügbar. Aber auch heute ist es so, dass noch jeder dritte Patient nur unzureichend behandelt ist.

Baricitinib bietet einen neuartigen Wirkmechanismus für die Therapie der mittelschweren bis schweren rheumatoiden Arthritis an und ist auch für solche Patienten zugelassen, die nach der nationalen und der europäischen Leitlinie Hinweise oder Risiken für einen ungünstigen Krankheitsverlauf haben. Dazu gehören auch Patienten, die schon mindestens zwei cDMARDs verwendet haben; so ist das in der Leitlinie auch abgebildet. Das heißt, dieser Block – Sie hatten es angesprochen, Herr Hecken – ist eigentlich ein Block, der gemeinsam betrachtet werden muss, weil ein ungünstiger Krankheitsverlauf sehr wahrscheinlich ist.

Von daher, wie Sie es angesprochen haben, sind wir der Meinung, dass diese Aufteilung in zwei Subgruppen eben nicht gerechtfertigt ist, weil die Patienten eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen aggressiven, progressiven Verlauf der Erkrankung haben, Biologika auch in den Leitlinien angezeigt sind und die Biologika zudem für beide Gruppen vom G-BA als zVT genannt wurden. Das heißt also, die Voraussetzungen sind nach unserem Erachten gegeben, dass wir sie als gemeinschaftliche Gruppe betrachten können; denn die RA-BEAM-Studie, die wir dazu hier vorgelegt haben, schließt genau diese Risikopatienten ein und hat auch ein Biologikum als direkten Vergleichsarm mit Adalimumab hier in der RA-BEAM-Studie.

Wenn wir diese ITT und die Population der RA-BEAM-Studie in ihrer Gesamtheit, also in der ITT, betrachten, wo wir, wie gesagt, die Handhabe auf Basis der Leitlinien und der zVT sehen, finden wir, dass wir in einer Vielzahl von Parametern eine signifikante Überlegenheit gegenüber Adalimumab haben. Dies sind sieben Endpunkte: Wir zeigen eine Verminderung von Schmerzen, wir zeigen eine verringerte Anzahl von geschwollenen Gelenken und druckschmerzhaften Gelenken, wir zeigen eine Verbesserung des Gesamtgesundheitszustandes, wir zeigen eine Verbesserung der Morgensteifigkeit – sie wird in dieser Zeit um 50 Prozent verringert –, und wir zeigen, was hier im Hause immer wichtig ist, eine Verbesserung der Lebensqualität und auch Funktionsverbesserungen. Das heißt, insgesamt ist hier Baricitinib gegenüber einem Biologikum und dem Standardmedikament bei der rheumatoiden Arthritis deutlich überlegen.

Wenn wir auf den Schmerz gucken – da haben Sie es auch schon angesprochen, Herr Hecken –, so bedeutet Schmerz für die Patienten einen hohen Leidensdruck; denn er führt nicht nur über die Schmerzen an sich zu einer Beeinträchtigung, sondern auch über das Vermeidungsverhalten, das bei Schmerzen entsteht und das jeder von uns ebenfalls kennt, zu einer weiteren Funktionseinschränkung. Somit halten wir diesen Endpunkt, die Verminderung, die wir diesbezüglich zeigen können, für einen schwerwiegenden Endpunkt in der Bewertung.

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zeigen wir ein wenig mehr als bei Adalimumab. Wenn man allerdings das Ganze unter den Systemorganklassen betrachtet – das muss man ja unterschiedlich betrachten –, so zeigen wir bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen keinen Unterschied mehr. Insgesamt ist Adalimumab bei uns in den Studien recht gut gelaufen, und deswegen war auch der dynamische Bereich so, wie er ist. Wenn man insgesamt alle Studien anschaut, kann man auch die Aussage, die ich gerade getätigt habe, nämlich kein Unterschied zu Adalimumab, ganz gut tragen.

Wenn man das Sicherheitsprofil insgesamt betrachtet, muss man auch die insgesamt sieben Studien, also die weiteren sechs Studien, die wir für Baricitinib haben, in den Kontext setzen. Wir sehen dort eindeutig, dass für diese schwerwiegende Erkrankung der mittelschweren bis schweren rheumatoiden Arthritis und im Vergleich zu den anderen Therapeutika, die auf dem Markt sind und die Verwendung finden, wir hier in einem verträglichen Maße sind, also keine großen Auffälligkeiten bis auf das konstatieren, was wir hier auch auf Basis der Auswertung sehen.

In der Gesamtschau überwiegt nach unserem Erachten der Vorteil von Baricitinib gegenüber Adalimumab. Wir sehen dort für Patienten einen Zusatznutzen als möglich an. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Kretschmer. – Ich schaue in die Runde: Fragen? Wer möchte? – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte auf folgende sicherlich ganz relevante Frage zurückkommen: Ist die Betrachtung der Teilpopulation hier relevant, oder sollte die Gesamtpopulation herangezogen werden? Die Teilpopulationen entstehen ja aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA, bilden aber im Grunde genommen ab, wie die Leitlinien der Fachgesellschaften Patientenpopulationen in der rheumatoiden Arthritis aufteilen. Wenn wir auf die ganz aktuellen ACR-EULAR-Empfehlungen für die Behandlung schauen, dann ist es ja so, dass nach einem Versagen der MTX-Therapie die Patienten im Grunde genommen in zwei Therapiearme aufgeteilt werden: Nämlich dann, wenn sie keine schlechten prognostischen Faktoren haben, wird ein zweites cDMARD empfohlen; wenn dagegen schlechte prognostische Faktoren vorliegen, geht man sofort auf das biologische DMARD. Das heißt, zu dem Zeitpunkt, da die Aufteilung in diese zwei Patientenpopulationen stattfindet, unterscheiden sich die Patienten. Diejenigen Patienten, die auf ein weiteres cDMARD gehen, sind andere Patienten als diejenigen, die sofort mit Biologika behandelt werden. Aus diesem Grund sind wir der Aufteilung des G-BA gefolgt und haben diese Teilpopulationen in der Form ausgewertet.

Wenn wir uns die Basischarakteristika der beiden Teilpopulationen anschauen, dann sehen wir auch, dass etwa 45 Prozent der Patienten in der Teilpopulation mit mehr als einem cDMARD durchaus drei und mehr cDMARDs hatten. Das heißt, es sind im Grunde genommen in der Entwicklung der rheumatoiden Arthritis dieser Patienten doch andere Patienten als diejenigen, die sofort nach MTX auf Biologika umgestellt wurden. Aus diesem Grund haben wir die Aufteilung in diese beiden Teilpopulationen, die der G-BA vorgenommen hat, erst einmal für sinnvoll gehalten und auch in der Bewertung berücksichtigt.

Jetzt ist meine Frage, vielleicht an die Kliniker: Schätze ich es falsch ein, dass diejenigen Patienten, die die Therapiekaskade über mehrere cDMARDs nehmen, andere Patienten sind als die, die sofort auf ein Biologikum eingestellt werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Professor Krüger, bitte.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Zunächst einmal muss man sagen: Alle Leitlinien, sowohl die von Ihnen zitierte EULAR- als auch die deutsche Leitlinie, nehmen diese Zweiteilung in ungünstige und weniger ungünstige Prognose vor. Die Gruppe, die keine ungünstigen Prognosefaktoren hat, wird natürlich in der Tat zunächst einmal bis auf ganz große Ausnahmen eben nicht mit Biologika behandelt und vermutlich auch nicht mit JAK-Kinase-Inhibitoren behandelt werden, sondern sie bekommt leitlinienentsprechend dann in der Regel eine konventionelle DMARD-Kombination. In der Realität sieht es leider noch ganz anders aus. Da ist es so, dass wir große Defizite haben und dass oft eben drei, vier DMARDs und unterschiedliche Kombinationen probiert werden. Aber das steht jetzt hier nicht zur Debatte. Aber diese Zweiteilung ist prinzipiell leitlinienentsprechend. Nur muss man sagen: Für die Gruppe mit nicht ungünstigen Prognosefaktoren käme eigentlich diese Therapie im Real Life sozusagen noch nicht infrage; ich rede jetzt vom JAK-Kinase-Inhibitor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen? – Frau Kretschmer und dann Frau Darowski.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielleicht noch einmal eine Rückfrage an die Fachgesellschaft: So, wie ich es gelesen hatte, waren es nicht diejenigen nach einem cDMARD – so hatten Sie es auch eingeführt –, sondern tatsächlich Patienten, die auch schon mehrere cDMARDs ausprobiert haben. So habe ich die Leitlinien gelesen. Das heißt, es gibt diejenigen Patienten, die ein cDMARD hatten,

unbenommen – das ist eine Gruppe Patienten, die außerhalb der Risikofaktoren ist –, und es gibt die beiden Gruppen, die mehrere cDMARDs erhalten hatten, und die Gruppe, die ungünstige Prognosefaktoren haben. Sie würden wir gerne zusammenpacken, also Erfahrung auf größer zwei cDMARDs plus diejenige Gruppe, die ungünstige Prognosefaktoren hat. Das ist bei Ihnen in der Nomenklatur A2, A3.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist im Prinzip die Gruppe, die bei uns auch die gleiche zVT hat.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Listing und Herr Krüger noch einmal.

Herr Dr. Listing (DGRh): Nur als kurze Anmerkung dazu: Es gibt die Stratifizierung in Patienten mit ungünstigen und solche ohne ungünstige Prognosefaktoren. Das ist auch vor dem Hintergrund zu sehen, dass man diese sehr teuren Therapien sozusagen nicht sofort einsetzen will. Aber die Frage, die Sie damit verknüpfen und die Sie davon abgeleitet haben, dass man dann nur noch eine Studie betrachtet und in dieser Studie Teilpopulationen betrachtet, hat andere Implikationen. Die Implikation, dass man, wenn man Patienten nicht berücksichtigt, man die Fallzahl, die Power verringere, ist für den reinen Wirksamkeitsvergleich in dem konkreten Fall noch fast tolerabel. Für die Frage der Untersuchung von unerwünschten Ereignissen, von Nebenwirkungen, halte ich dieses Vorgehen für nicht tolerabel, weil man dann einerseits mögliche Risiken unentdeckt lässt, da man die Fallzahl drastisch reduziert, und andererseits, wie im konkreten Fall auch tatsächlich geschehen, kleinere Unterschiede unter Umständen überinterpretiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Krüger, wollten Sie noch ergänzen? – Sonst habe ich Frau Darowski und dann Herrn Kuhn. – Okay. – Frau Darowski, bitte.

Frau Darowski (Lilly): Es geht also um die Fragestellung: Kann man die Patienten, die die gleiche zVT haben, nämlich die Biologika, zusammenfassen? Wir haben uns die Patienten auch unter dieser Fragestellung angeguckt. Es fällt auf, dass diese Patienten viele Gemeinsamkeiten haben: Sie kommen erstmalig für eine Biologikatherapie infrage. Das heißt, sie stehen an der gleichen Stelle im Therapiealgorithmus. Ebenso muss man sagen, dass das Vorhandensein einer Vortherapie mit mehreren cDMARDs bereits ein unabhängiger ungünstiger Prognosefaktor ist. Alle diese Patienten haben also ungünstige Prognosefaktoren. Das heißt, was die beiden Populationen, B und C, eigentlich unterscheidet, ist die Anzahl der Vormedikationen mit cDMARDs. Genau dies haben wir uns angeguckt: Hat das einen Effekt? Wir haben für jeden einzelnen Endpunkt Analysen gemacht, inwiefern diese Anzahl der Vortherapien ein Effektmodifikator ist. Bei keinem einzelnen Endpunkt gab es einen Beleg dafür. Aus diesen genannten Gründen – gleiche zVT, gleiche Stelle im Therapiealgorithmus, keine Anzeichen für eine Effektmodifikation – sind wir der Meinung, dass man dadurch auch die Gesamtpopulation unserer RA-BEAM-Studie zur Ableitung des Zusatznutzens nehmen kann.

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

Herr Kuhn: Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich hätte gerne einen anderen Themenkomplex angesprochen, und zwar dort, wo Herr Listing auch schon eingehakt hat, bei den Nebenwirkungen. Wir haben es bei Baricitinib und insgesamt bei den JAK-Inhibitoren mit einer pleiotropen Wirkung zu tun; das heißt, sie beeinflussen eine Vielzahl von Signalwegen. Deswegen spricht die EMA, also das CHMP, im EPAR auch von einem komplexen Sicherheitsprofil. Der EPAR spricht da insbesondere das Risiko von Malignomen an, die kardiovaskulären Risiken und die Lipidwerte. Die FDA hat, wie Sie gesagt haben, aufgrund von thromboembolischen Ereignissen die Zulassung verweigert; obwohl wir damit auch nicht genau wissen, was dahintersteckte, ist es zumindest so verlautbart. Der EPAR hat außer-

dem noch auf Infektionen und die Anstiege an Kreatininphosphokinase und Transaminasen hingewiesen.

Vor diesem Hintergrund empfand ich es schon gewissermaßen als erstaunlich, in der IQWiG-Nutzenbewertung zu lesen, dass Sie erstens für die vom G-BA vorgegebene Patientenpopulationen A2 und A3 keine Auswertungen zu Einzelereignissen der Nebenwirkungen, der spezifischen Nebenwirkungen, der spezifischen SUE und Abbruch wegen UE dargelegt haben. Das hat das IQWiG kritisiert. Sie haben dazu auch anschließend in der Stellungnahme keine Daten nachgereicht. Insbesondere hat mich dies verblüfft, weil Sie ja auch nicht zum ersten Mal da sind und diese Daten bei Ramucirumab und bei Oleratumab in den Dossiers ganz selbstverständlich eingereicht wurden.

Ein zweiter Punkt, der auch mit den UE zusammenhängt, ist, dass das IQWiG nachgefragt hat, welche Kriterien Sie bei den schweren UEs in der Studie verwendet haben. Dazu hatte ich ebenfalls keine Antwort in Ihrer Stellungnahme gefunden. Zudem geht es noch um die Laborereignisse, die Sie aus den schweren UE herausrechnen, was auch für den G-BA ein neues Vorgehen ist, weil normalerweise die Relevanzentscheidung bereits in den Schweregradeinstufungen vorgenommen wird, weswegen man die Laborereignisse dann normalerweise nicht wieder herausrechnet, was Sie auch in Ihren vorherigen Dossiers nie gemacht haben. Deswegen würde mich interessieren, was da das neue Vorgehen war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kretschmer, bitte schön.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Es war eine Vielzahl von Punkten, die Sie angesprochen haben. Ich fasse noch einmal die Komplexe zusammen. Komplexe unerwünschte Ereignisse, wie Sie im EPAR gesehen haben – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, komplexes Sicherheitsprofil.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Sicherheitsprofil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ein schöner Begriff; merke ich mir.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Noch einmal der Hinweis darauf: Wir bewegen uns, wenn man die Vergleiche zieht zu den vergleichbaren Arzneimitteln, sind dort sicher auch komplexe Sicherheitsprofile zu finden. Dann hatten wir ein bisschen was über Daten-SUE, Abbruchraten. Von rechter Seite raunte man mir schon zu: Nein, das ist drin. Aber dazu wird Ihnen Frau Nicolay noch etwas erzählen. Auch die Kriterien für die Auswertung und die Erläuterung, warum wir die Laborereignisse nicht aus den SUEs herausgerechnet haben, würden wir hier ein bisschen aufteilen: einmal Statistik und einmal Medizin. Dann würden wir so weitermachen, wenn das okay ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir nehmen als Erste Frau Dr. Nicolay. – Bitte schön. – Dann Herr Holzkämper.

Frau Dr. Nicolay (Lilly): Zu den Punkten, die Sie angesprochen haben, was in unserem Dossier vorliegt und was nicht: Wir haben Analysen gemacht, so wie wir sie normalerweise immer machen, nämlich zu SUEs, zu UEs, zu UEs von speziellem Interesse, in dem Fall schwerwiegende Infektionen, Infektionen, kardiovaskuläre Ereignisse, Malignancies – ich weiß gerade nicht, wie der deutsche Ausdruck ist – und Gastro Perforations. Für einige dieser Endpunkte lagen einfach keine Ereignisse vor; deswegen konnten wir sie auch nicht darstellen.

Für die Abbrüche wegen UE: Wir haben Therapieabbrüche sowie Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse vorgelegt und – genau, wie Sie gesagt haben – die Raten für schwere unerwünschte Ereignisse plus zusätzlich auch die Rate für schwere unerwünschte Ereignisse ohne La-

borwerte. Wir haben also nicht nur das eine dargelegt, sondern mehreres. Wir haben, außer bei den Raten für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die alles inkludieren, keinen Unterschied zwischen Adalimumab und Baricitinib gefunden. – Ich weiß jetzt nicht, ob ich alles erfasst habe, was Sie gesagt haben. Aber die Liste war so lang.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Machen Sie es sofort, Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Gerne. – Es geht eigentlich um die Einzelereignisse, die das IQWiG fordert. Vielleicht kann Frau Wieseler auch noch nachhaken. Aber die Einzelereignisse hat das IQWiG nachgefordert. Sie haben spezielle oder spezifische UE von speziellem Interesse schon ausgewählt. Normalerweise macht das aber das IQWiG. Das heißt, Sie geben dem IQWiG Ihre Einzelereignisse, und das IQWiG schaut dann: Was ist von speziellem Interesse, wo sind die Häufigkeiten entsprechend hoch? Normalerweise erfolgt diese Auswahl vom IQWiG, so wie ich das kenne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen. – Frau Wieseler, Sie stehen ohnehin auf der Liste. – Herr Krüger, Sie stehen auch noch darauf.

Frau Dr. Wieseler: Da geht es darum, dass Sie die Gesamtraten dieser Klassen von unerwünschten Ereignissen jeweils eingereicht haben. Was uns normalerweise vorliegt, ist dann eine Auswertung nach SOC und Preferred Terms zum Beispiel für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, sodass wir dann verstehen können, um welche Ereignisse es sich bei diesen Unterschieden handelt. Die sehen wir für die Teilpopulation eben nicht, auch nicht in Ihren Stellungnahmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nicolay, bitte.

Frau Dr. Nicolay (Lilly): Wir haben zumindest für die schweren unerwünschten Ereignisse auch die Einzellistings eingereicht. Aber wir können das selbstverständlich für die einzelnen SOCs auch noch einmal nachreichen. Dadurch, dass wir die Einzellistings eingereicht haben, sind wir davon ausgegangen, dass das ausreichend ist. Sie sind Bestandteil von Modul 5.

Frau Dr. Wieseler: Für die Gesamtpopulation? Es geht uns ja um die Analyse der Teilpopulation.

Frau Dr. Nicolay (Lilly): Sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Teilpopulation.

Frau Dr. Wieseler: Haben wir nicht gefunden, müssten wir noch einmal gucken.

Frau Dr. Nicolay (Lilly): Ich kann Ihnen das gerne – –

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

Herr Dr. Holzkämper (Lilly): Sie hatten eine Reihe von Punkten angesprochen, auf die ich gerne eingehen würde. Ich fange erst einmal mit der FDA an. Wir haben insgesamt in unser Studienprogramm in rheumatoider Arthritis 3.492 Patienten in insgesamt sieben Studien eingeschlossen; das hatte Frau Kretschmer erwähnt. In Bezug auf die thrombotischen Ereignisse ist aufgefallen, dass wir in dem ersten halben Jahr fünf Ereignisse unter Baricitinib hatten und kein Ereignis unter Placebo.

Bei genauer Analyse dieser fünf Fälle fiel auf, dass alle mindestens zwei Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse hatten. Wenn man dann in die Gesamtdatenmenge betrachtet, die wir haben, das heißt alle nahezu 3.500 Patienten – das sind fast 1.000 Patienten, die wir über zwei Jahren behandelt haben, zum Teil deutlich über zwei Jahre –, sehen wir eine Ereignisrate von 0,46 pro 100 Patientenjahre. Das ist eine Rate, wenn man sich die Literatur anschaut, die absolut zu erwarten ist. Das ist wenig überraschend, so dass wir hier keinen Zusammenhang sehen. Auch die EMA – wir haben das, wie Frau Kretschmer erwähnte, eingereicht; das ist in der Fachinfo als Hinweis enthalten – sieht das

weiterhin als positives Nutzen-Risiko-Verhältnis und sieht auch keinen Hinweis, weitere Maßnahmen wie eine Änderung des Patientenpasses vorzunehmen.

Zweiter Punkt. Ein weiterer Punkt für die FDA war: Wir haben in den vier Studien der Phase III in zwei Studien 4 mg und 2 mg einmal täglich untersucht; in allen vier Studien sind aber die 4 mg enthalten. Die FDA wünscht sich schlicht und einfach mehr Daten mit 2 mg. Andere Behörden sehen es anders. Die EMA hat aufgrund dieser Datenbasis das Thema diskutiert und klar gesagt: Die 4 mg wäre unsere empfohlene Dosis. Ähnlich bzw. genauso hat die japanische Behörde entschieden, ebenso die Schweizer Behörde. Alle haben die Zulassung mit 4 mg als präferierter Dosierung erteilt.

Ich habe auch einmal nachgeschaut: Im Jahr 2016 sind von 74 Zulassungen nur 36 von beiden Behörden erteilt worden. Jeweils 18 sind nur von der einen Behörde erteilt worden. Es scheint also auch nicht ganz ungewöhnlich zu sein, dass sich die Behörden nicht immer 100-prozentig einig sind.

Dann hatten Sie noch eine Reihe von weiteren Punkten angesprochen. Malignität habe ich mir aufgeschrieben, kardiovaskuläre Ereignisse, Lipide, Infektion, CK und Krea. Ich versuche das einmal der Reihe nach abzuarbeiten.

Generell gilt, dass alle immunmodulierenden Substanzen allein vom Wirkmechanismus her – das gilt für alle Therapeutika oder nahezu alle Therapeutika im Bereich der rheumatoiden Arthritis – ein prinzipielles Risiko von Malignomen bergen. Auf der jetzigen Datenbasis sehen wir kein Signal. Wir sehen keine erhöhte Inzidenzrate. Ich mache einmal weiter; jetzt geht es auch zu den kardiovaskulären Ereignissen: Auch in diesem Bereich sehen wir kein Signal.

In Bezug auf die Lipide würde ich gerne noch anmerken: Es ist ein Phänomen in der Therapie der rheumatoiden Arthritis, dass Patienten mit einer aktiven Erkrankung oft niedrige Lipide haben, die sich dann mit sinkender Krankheitsaktivität erhöhen. Das könnte – es ist auch im EPAR diskutiert – eine Ursache sein. Nicht auszuschließen ist, dass es ein Baricitinib-Effekt ist. Nichtsdestotrotz sehen wir keinen Zusammenhang zwischen einer Veränderung der Lipide und den kardiovaskulären Ereignissen, die wir gesehen haben. Es gibt Ereignisse, wenig verwunderlich bei dieser großen Zahl der Patienten. Wir sehen hier aber keinen Zusammenhang.

Infektionen: Ja, wir sehen sowohl in der Studie RA-BEAM – jetzt werde ich wieder etwas spezifischer – in dem Vergleich mit beiden Substanzen eine Erhöhung der Infektionen. Auch das ist beim Einsatz einer immunmodulierenden Substanz wenig überraschend. Bei den schwerwiegenden Infektionen – das ist ja noch entscheidender – sehen wir keinen Unterschied zu Placebo und auch keinen Unterschied zu Adalimumab.

Dann hatten Sie noch die Kreatinkinase erwähnt. Da sehen wir Erhöhungen. Es ist letzten Endes nicht genau bekannt, warum das so ist. Wir sehen keinen Zusammenhang mit Rhabdomyolysen, also einer Muskelauflösung, und wir sehen auch keine Klinik dahinter oder damit vergesellschaftete unerwünschte Ereignisse. Kreatinin hatten Sie noch erwähnt. Es sind sehr geringfügige Kreatininanstiege. Auch das wird im EPAR und meines Erachtens auch in der Fachinfo diskutiert. Mögliche Ursache ist eine verminderte Kreatininausscheidung, sodass dieser Kreatininanstieg nicht Ausdruck einer Nierenfunktionsstörung ist.

Bei den Laborwerten – das hatte ich mir noch aufgeschrieben: schwere unerwünschte Ereignisse in Bezug auf Laborveränderung – haben wir nur diejenigen herausgerechnet, die kein vergesellschaftetes anderes unerwünschtes Ereignis hatten, wo also wirklich singulär das Laborereignis das UE war, Stichwort Papiertoxizität. – Ich glaube, das waren die Punkte. – Vielen Dank.

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

Frau Dr. Müller: Ich hätte noch eine Nachfrage zu der Erfassung der unerwünschten Ereignisse, was Sie jetzt vorgelegt haben. Mir ist das in letzter Konsequenz nicht ganz klar geworden. Habe ich das

richtig verstanden? Sie haben Raten für die spezifischen UEs vorgelegt – korrigieren Sie mich, wenn ich es falsch sage –, nicht jedoch eine Auswertung nach MedDRA, SOC und PT-Ebene; aber Sie haben in Modul 5 vorgelegt – danach wollte ich noch einmal fragen – Patient Data Listings sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Teilpopulation vorgelegt. Habe ich Sie da bisher richtig verstanden? Denn dann würde ich – –

Frau Dr. Nicolay (Lilly): Ja, da haben Sie mich richtig verstanden. Es betrifft die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse.

Frau Dr. Müller: In Modul 5 sind die Patient Data Listings für diese – – Praktisch wäre Ihre Vorstellung gewesen, dass das IQWiG sich die entsprechenden MedDRA, SOCs und PTs aus den Patient Data Listings selber heraussucht, oder? Ich frage nur. Die Möglichkeit, wenn es denn da wäre, wäre natürlich theoretisch da. Bloß üblicherweise – –

Frau Dr. Nicolay (Lilly): Wie Sie wissen, ist es manchmal vielleicht sinnvoller, sich die einzelnen SAEs anzugucken, um zu wissen, was das genau war. Wir können auch die Summen-Statistiken über die SOCs und die PTs noch einmal rechnen. Aber das sind dann wahrscheinlich meistens nur Einzelfälle.

Frau Dr. Müller: Das ist ja ungewöhnlich, wenn das IQWiG dann in das Modul 5 kriechen soll, wenn denn dort auffindbar, und das entsprechend selber machen soll.

Ich hätte noch eine zweite Frage an die Fachgesellschaft. Das geht jetzt noch einmal auf das zurück, was am Anfang diskutiert wurde. – Sie, Herr Dr. Listing, hatten gesagt, glaube ich, dass die Frage des Umstellens auf ein biologisches DMARD eher eine Frage der Kosten als der Charakteristika ist. Man könnte auch andere früher umstellen, aber man versucht dann, einen Algorithmus zu finden. Daraus ginge die Aufteilung in den Leitlinien zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 zurück. Jetzt ist meine Frage: Der eine Punkt sind die Kosten. Aber unterscheiden sich Ihrer Meinung nach die Patienten in irgendeiner Art und Weise ansonsten, unabhängig davon, welche Therapie man ihnen jetzt empfiehlt? Wir empfehlen ja die gleiche für Gruppe 2 und Gruppe 3, die biologischen mit MTX. Unterscheiden sie sich sonst irgendwie systematisch, in der Prognose usw. – das wäre ja auch interessant –, auch wenn sie die gleiche Therapie bekommen?

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

Herr Dr. Listing (DGRh): Für Baricitinib liegen mir jetzt keine anderen Daten vor als diese klinischen Studien. Aber für Biologika allgemein ist zu sagen: Für jeden dieser prognostisch ungünstigen Faktoren lassen sich Patienten finden, die einen ungünstigen Verlauf hätten, wenn man diese Patienten nicht effektiv behandelt. Ein Patient, der schon erosive Veränderungen an den Händen hat, hat ein höheres Risiko dafür, dass sich weitere Erosionen entwickeln, und deshalb ist dies ein prognostisch ungünstiger Faktor. Bei Patienten mit einem Rheumafaktor, insbesondere dann, wenn es sich um Früharthritispatienten handelt, ist dieser Rheumafaktor nach meinem Kenntnisstand der Literatur tatsächlich ein prognostisch relevanter Faktor. Er ist für bestimmte Therapien wie die Therapie mit Rituximab, diese B-Cell Depletion Therapy, wichtig. Für diese Therapie ist der Rheumafaktor auch prognostisch relevant, für andere Therapieformen hat er eine geringere Relevanz.

Das heißt, in meinen Augen sind diese Faktoren quasi Hilfestellungen für den behandelnden Arzt, sich zu vergegenwärtigen: Was liegt bei dem konkreten einzelnen Patienten vor? Was muss ich hier speziell behandeln? Da sollen diese prognostisch ungünstigen Faktoren Hilfestellung geben: Kann ich noch einmal einfach mit Arava, mit Leflunomid, behandeln und MTX hinzunehmen und es mit dieser Kombination versuchen, oder habe ich einen so aggressiven Verlauf der Erkrankung, dass ich hier eine andere Therapieform nehmen muss? Ich bin ja von Hause aus Statistiker. Es ist nicht so, dass

es sich hierbei wirklich um reine Prädiktoren eines Krankheitsverlaufes handelt; es sind prognostisch ungünstige Faktoren.

Frau Dr. Müller: Ja, genau. Es geht nicht nur um die Prädiktion des Therapieansprechens, sondern an sich auch für den Krankheitsverlauf.

Herr Dr. Listing (DGRh): Genau.

Frau Dr. Müller: Das würde heißen, dass die Patienten in der Patientengruppe 2 mit ungünstigen Prognosefaktoren und unzureichendem Ansprechen auf ein cDMARD im Prinzip tendenziell eine schlechtere Prognose hätten als diejenigen in Gruppe 3, wo man keine Aussage über die Prognosefaktoren macht, die auf mehrere cDMARDs nicht angesprochen haben. Oder ist es eher eine Abgrenzung zur Gruppe 1?

Herr Dr. Listing (DGRh): Ja, das ist eher eine Abgrenzung.

Frau Dr. Müller: Mich hat eigentlich die Abgrenzung zwischen Gruppe 2 und Gruppe 3 interessiert. Da sehen Sie keine? – Okay. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie wollten noch ergänzen.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Ich wollte ergänzend dazu sagen, dass natürlich auch der Zeitfaktor bei dieser Einteilung noch eine wichtige Rolle spielt. Das heißt, wir haben eine schnellere Progression zu erwarten, wir haben ein schnelleres Fortschreiten zum Funktionsverlust zu erwarten, und deswegen erfolgt diese Zweiteilung, um möglichst frühzeitig eben diesen Zeitfaktor zu berücksichtigen, während das Ganze bei denjenigen Patienten langsamer verläuft, die diese Faktoren nicht haben, sodass man sich damit auch noch leisten kann, eine zweite Therapie auszuprobieren, die vielleicht nicht die gleiche hohe Erfolgsaussicht hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Wieseler, Herr Kuhn und Frau Kretschmer.

Frau Dr. Wieseler: Noch einmal zur Frage der Abgrenzung dieser Populationen. So habe ich auch tatsächlich die Darstellung des Therapieverlaufes in den Leitlinien verstanden, dass die Patienten wegen des langsameren Fortschritts der Erkrankung aufgrund der Krankheitscharakteristika andere Patienten sind. Wir sehen das tatsächlich auch in den Patientencharakteristika. Die Erkrankungsdauer in der Teilpopulation der Gruppe 3 ist etwa zwei Jahre länger als in der Teilpopulation 2. Auch das hat für uns einfach noch einmal gezeigt, dass diese beiden Teilpopulationen in der Tat diese beiden Wege durch den Therapiealgorithmus abbilden.

Vielleicht noch eine Frage zu den Interaktionstests, von denen Sie eben gesprochen haben. Es ist richtig, dass Sie für die beiden Teilpopulationen jeweils geprüft haben, ob eine Interaktion vorliegt, und in der Regel keine gefunden haben. Was wir dann für unglücklich halten, ist, dass Sie in der Folge nicht die beiden Teilpopulationen gepoolt haben und damit weitergearbeitet haben, sondern dann den Schritt auf die mITT genommen haben, wo immerhin 15 Prozent der Patienten teilweise mit Therapien mit mehreren bDMARDs add-on zu Baricitinib behandelt wurden, die von der EMA explizit ausgeschlossen wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu Frau Nicolay.

Frau Dr. Nicolay (Lilly): Wir haben das deshalb nicht gemacht, weil es ausweislich Ihres Methodepapiers akzeptabel ist, dass bis zu 20 Prozent von Patienten, die nicht im Rahmen des Labels behandelt worden sind, noch mit in die Bewertung eingehen können. Da es nur 15 Prozent waren, haben wir das gemacht. Zum anderen – aber das können Sie nicht wissen – war das Label noch nicht

fertig, als wir angefangen haben, das Dossier zu erstellen, und wir haben in dem Zusammenhang – – Die Teilpopulation A3 waren für uns alle Patienten, die mindestens zwei cDMARDs vorher hatten; das schloss diese 15 Prozent mit ein. Da sahen die Werte exakt genau gleich aus. Erst, als das finale Label kam und wir gesehen haben, okay, wir müssen diese 15 Prozent herausrechnen, haben wir das gemacht, um diese richtige A3 zu haben. Aber die Werte sehen völlig identisch aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzung, Herr Holzkämper.

Herr Dr. Holzkämper (Lilly): Ich würde gerne noch einmal auf den Punkt der ungünstigen prognostischen Faktoren eingehen. In der RA-BEAM sind Patienten der Populationen A2 und A3 enthalten. Das heißt, was diesen Patienten gemein ist – –

Ich sage dies, weil wir jetzt sehr viel über die Unterscheidung zwischen Patienten A1 und allen anderen Patienten diskutiert haben. In der RA-BEAM sind ausschließlich Patienten der Teilpopulationen A2 und A3, und allen ist gemeinsam, dass sie eine ungünstige Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf haben. Alle Patienten mussten entweder seropositiv sein, sprich, sie mussten Rheumafaktor-positiv sein oder in einem anderen Biomarker Anti-CCP-positiv gewesen sein mit einer Erosion, oder sie mussten schon mindestens drei Erosionen in den Gelenken gehabt haben. Das heißt, für all diese Patienten – das ist auch durch die zVT nach der G-BA-Beratung gut erkennbar – wäre der nächste Schritt eine Biologikatherapie gewesen oder aber nach neuester EULAR-Leitlinie vom letzten Jahr eben ein Januskinase-Inhibitor. Das ist der Grund, warum wir dafür plädieren, diese Population als Gesamtheit zu betrachten und nicht zu trennen. Die Population A1, über die wir jetzt viel diskutiert haben, ist ja gar nicht in der RA-BEAM enthalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn, bitte. – Ich will es jetzt nur auflösen. Wir waren uns jetzt gerade einig, dass wir die ganze Zeit nicht über die A1 gesprochen haben. Vielmehr bezieht sich die Frage, über die wir uns unterhalten haben, auf A2 und A3: Packen wir sie zusammen oder nicht? Insofern sollen da überhaupt keine Missverständnisse aufkommen. – Dies, weil Sie gerade sagen, über A1 werde diskutiert. Nein, Haken dran. – Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Danke schön. – Ich hätte eine Frage zu den Remissions-Scores und den Endpunkten, die sich in Ihrer Studie JADV mit Remissionen befassen. Da haben Sie verschiedene Endpunkte erhoben, in Zahlen fünf, neben den zweien, die Sie im Dossier dargestellt haben. Das ist der DAS28-CRP kleiner 2,6 und der SDAI kleiner 3,3. Da haben Sie auch noch den CDAI kleiner 2,8 nicht dargestellt; aber da sagen Sie in der Stellungnahme, der sei dem SDAI sehr nahe.

Allerdings gibt es noch zwei andere Remissions-Scores, die Sie im Dossier gar nicht dargestellt haben. Das wäre der DAS28 mit der Erythrozyten-Sedimentationsrate kleiner 2,6 und die Booleansche Definition nach ACR/EULAR. Den DAS28-ESR finde ich im Annex zu Ihrer Studienpublikation und sehe da, dass die Effektstärken für den DAS28-ESR etwas geringer sind. Die Booleansche Remission steht zwar in der Studie als Endpunkt, wird aber weder im Annex der Studienpublikation noch in Ihrem Dossier dargestellt. Jetzt habe ich die Frage, wie Sie diese Auswahl zwischen den einzelnen Remissions-Scores getroffen haben und warum Sie dann nur die zwei Scores letztendlich ausgewählt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Darowski, bitte.

Frau Darowski (Lilly): Wir haben uns bei der Auswahl der Remissionsendpunkte an dem G-BA-Beratungsgespräch orientiert und haben diese Endpunkte dann auch ergänzend mit dem DAS28 dargestellt. Unabhängig davon sehen wir aber auf keinem der Remissionskriterien einen Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber Adalimumab und haben den auch nicht reklamiert. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): War es das? – Okay. – Frau Kretschmer, Sie hatten sich vor geraumer Zeit einmal gemeldet.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Damit komme ich auf die Fragen von Frau Müller und von Frau Wieseler zurück: Wir können diese Werte gerne nachliefern; das ist nicht das Thema. Sie müssen uns nur sagen, ob Sie sie haben wollen. Das müssen wir auch nicht jetzt klären. Das können wir vielleicht noch im weiteren Verlauf tun. Wir gucken es uns an. Es geht nicht darum, sie nicht zu liefern, sondern es scheint nur ein Missverständnis auf unserer Seite zu sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schwalm.

Frau Dr. Schwalm: Ich habe noch einmal eine Frage zu den Patientenzahlen, und zwar richtet sich das konkret an die Fachgesellschaft: Habe ich Sie richtig verstanden, dass man nicht pauschal sagen kann, wenn einer dieser prognostischen Faktoren vorliegt, handelt es sich um eine Patientengruppe mit ungünstigen Risikofaktoren oder ohne? Kann man pauschal sagen, dass sie, sobald einer der Faktoren vorliegt oder zwei vorliegen, in diese Gruppe mit den ungünstigen prognostischen Faktoren fallen müssen? Die zweite Frage ist: Wie schätzen Sie den Stellenwert des Rheumafaktors ein? Konkreter Hintergrund dieser Frage ist, dass im Dossier dieser Anteil der Patienten mit ungünstigen prognostischen Faktoren allein über das Vorliegen des Rheumafaktors abgeleitet wurde.

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

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Es ist nicht exakt definiert, wie viele ungünstige Prognosefaktoren man braucht. Per Definitionem wird meistens angenommen, dass zwei davon vorhanden sein sollten. Aber es ist nicht exakt festgelegt, auch in keiner Leitlinie, sondern sie werden immer nur aufgeführt, „wie zum Beispiel“ wird aufgeführt, und dann kommen die einzelnen Prognosefaktoren. Die meisten Studienkriterien, Einschlusskriterien, wenn eine Population mit ungünstiger Prognose betrachtet wird, gehen davon aus, dass zwei davon vorhanden sind. Aber, wie gesagt: Ganz festgelegt ist das nicht.

Die zweite Frage betraf den Rheumafaktor. Im Prinzip sind Rheumafaktor und Anti-CCP-Antikörper, was die reine Frage der Prognose betrifft, als gleichwertig zu betrachten. Der Unterschied liegt natürlich in der Spezifität. Sie ist bei den Anti-CCP-Antikörpern um vieles höher. Aber es ist sowohl für die Anti-CCP-Antikörper als auch für den Rheumafaktor gezeigt, dass sie eine ungünstigere Prognose signalisieren.

Frau Dr. Schwalm: Ich komme noch einmal kurz darauf zurück. Vielleicht hatte ich Sie auch falsch verstanden, Herr Listing. Ich glaube, eben hatten Sie so gesagt, dass die Patienten auch dann, wenn einmal der Rheumafaktor vorliegt, nicht gleich in diese Gruppen mit den ungünstigen Prognosefaktoren fallen müssen. Dem ist nicht so?

Herr Dr. Listing (DGRh): Natürlich sind diese prognostisch ungünstigen Faktoren in diesen Leitlinien beschrieben. In der Regel, wie Herr Krüger schon sagte, würde man sagen, okay, es sollten vielleicht zwei vorliegen. Was ich meinte, war, dass die Rheumafaktor-Negativen und die Rheumafaktor-Positiven bei etablierter RA sich in ihrer Prognose nicht prinzipiell so gravierend im Verlauf unterscheiden, sondern dass eher für die Früharthritis oder für bestimmte Therapien gezeigt ist, dass diese prognostisch ungünstigen Faktoren quasi Hinweise für den Arzt sind, wie er sich verhalten sollte, dass man aber, wenn man sie als Prognosefaktor benutzen würde, um Patientengruppen zu vergleichen, für den Rheumafaktor keine sehr großen Unterschiede sehen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Darowski.

Frau Darowski (Lilly): Noch eine Ergänzung dazu, warum wir uns im Dossier auf den positiven Rheumafaktor für die Berechnung der potenziell infrage kommenden Biologikapatienten kapriziert haben: Den positiven Rheumafaktor nennt auch die Leitlinie als ungünstigen Prognosefaktor. Eine aktuelle Krankenkassenuntersuchung hat gezeigt, dass dies auch derjenige Faktor ist, der in der Routine am häufigsten erhoben wird. Das ist zum Beispiel bei den frühen Gelenkerosionen nicht der Fall; dazu liegen viel weniger Daten vor.

Zusätzlich zu dem zusätzlichen Rheumafaktor haben wir in der Literatur auch eine relativ breite Spanne gefunden. Das ist ganz gut, um Unsicherheiten zu adressieren. Den Aspekt, dass dies potenziell aber auch mit einer Unterschätzung verbunden sein kann, nur einen ungünstigen Prognosefaktor zu nehmen, haben wir auch so im Dossier diskutiert.

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

Frau Dr. Wieseler: Ich würde gerne noch einmal auf die positiven Effekte zurückkommen, die Sie in Ihrem Eingangsstatement beschrieben haben. Bei einer Vielzahl der Endpunkte, die Sie betrachten, ist zusätzlich zu dem reinen Errechnen einer Mittelwertdifferenz eine Bewertung der Relevanz notwendig. Da gehen wir in der Regel über eine standardisierte Mittelwertdifferenz. Das haben Sie, glaube ich, bei Ihrer Aussage noch nicht mit berücksichtigt.

Bei anderen Endpunkten, zum Beispiel druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, ist natürlich auch die Frage: Wie relevant ist der Mittelwertunterschied, den Sie da sehen? Das wäre eine Frage an die Kliniker, die ich habe. Also, wir haben hier eine Population, und ich bin jetzt in der Fragestellung-2-Population. Da sehen wir keinen statistisch relevanten Unterschied. Aber wenn wir das auf die Gesamtpopulation übertragen, dann haben wir etwa 15 von 28 druckschmerzhaften Gelenken. Der Gruppenunterschied ist weniger als ein Gelenk. Würden Sie das als einen relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen ansehen?

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

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Ganz allgemein gesprochen: Nein. Mir liegen jetzt die konkreten Zahlen nicht vor. Aber natürlich, wenn man 15 Gelenke hat und der Unterschied ist unter 1, dann würde man das natürlich für grenzwertig halten. Man muss leider sagen, dass für die Parameter druckschmerzhafte Gelenke und geschwollene Gelenke nicht definiert ist, was eine minimal relevante Differenz ist. Das ist zum Beispiel für den Health Assessment Questionnaire oder für Schmerz-VAS genau definiert. Aber genau für diese beiden Parameter gibt es diese Definition bisher nicht. Sozusagen amtlich kann man sich da nicht festlegen, ab wie vielen Gelenken die Relevanz besteht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, noch einmal Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ich hätte auch noch eine wissenschaftliche Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften, und zwar geht es um den DAS28 mit dem CRP. Da gibt es ja, wie ich es verstehe, in der Rheumatologie gerade eine gewissermaßen heiße Diskussion darüber, wie mit diesen neuen Wirkprinzipien umzugehen ist, Interleukin-6-Blocker und jetzt die JAK-Inhibitoren. Da gab es die Publikation von Smolen in 2017 in *Arthritis & Rheumatology*, der gesagt hat, bei Tofacitinib war der Effekt mit dem CRP tendenziell überschätzt, weil die Wirkstoffe eine relativ starke Wirkung auf die Akute-Phase-Reaktion haben und damit der Score sozusagen überschätzt. Das IQWiG hat ja auch gesagt: Eigentlich wäre 2,4 als Grenzwert beim DAS28-HS-CRP mittlerweile anerkannter als 2,6. Wie würden Sie denn das einschätzen, und wie würden Sie insgesamt den Stellenwert der Scores mit der Akuten-Phase-Reaktion bei diesen Wirkstoffen einschätzen?

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Zunächst muss man einmal sagen: Das ist auch nicht amtlich, was Sie zuletzt gesagt haben. Der Wert von 2,4 ist bisher ein Vorschlag, aber nicht irgendwie validiert.

Richtig ist, dass man eigentlich immer beide Werte oder beide Auswertungen zur Verfügung haben sollte, DAS28 CRP und DAS28 BSG, weil es tatsächlich, abhängig vom Wirkprinzip, Unterschiede geben kann – das ist ganz klar –, wobei letztendlich die Wirksamkeitsnachweise – – Wenn man diese getrennte Auswertung vornimmt, hat man zwar etwas unterschiedliche Zahlenwerte; aber das ändert natürlich nichts an dem Nachweis der Wirksamkeit. Das liegt dann numerisch etwas oberhalb, wenn man dann DAS BSG heranzieht. Aber dass man beide anschauen sollte, das ist prinzipiell richtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Frau Darowski, dann Frau Wieseler.

Frau Darowski (Lilly): Ich möchte noch ergänzend zu den positiven Effekten sprechen. Wir sehen in der RA-BEAM-Gesamtstudie insgesamt in sieben patientenrelevanten Endpunkten einen Zusatznutzen. Viele von diesen Endpunkten sind der Kategorie „schwerwiegend“ zuzuordnen, das heißt, nach Arzneimittelnutzenverordnung ist jegliche Verringerung hierbei ein geringer Zusatznutzen. Das betrifft auch den Schmerz, und darauf hatten Sie, Herr Vorsitzender, auch im Eingangsstatement Bezug genommen. Aus Patientensicht ist der Schmerz an sich eines der schwerwiegenden, wenn nicht das schwerwiegendste Symptom in der rheumatoiden Arthritis. Das konnte eine Vielzahl an Studien auch so belegen.

Die Frage ist: Welchen Schwellenwert kann man hier ansetzen? Das war auch in der Nutzenbewertung diskutiert. Wir haben das in der Stellungnahme so gemacht, dass wir einfach sämtliche möglichen Schwellenwerte aufgeführt und immer geguckt haben, wie die Responderanalysen dazu aussehen, also die gesamte Bandbreite. Was man hier sehr schön sehen kann, ist Folgendes: Egal, welchen Schwellenwert ich ansetze, das Baricitinib ist bei diesem wichtigen Endpunkt immer besser. Wir haben das zusätzlich auch noch um den Schwellenwert ergänzt, der im Biologikabericht des IQWiG genommen wurde, und auch hier zeigt sich eine signifikante Verbesserung von Baricitinib gegenüber Adalimumab.

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

Frau Dr. Wieseler: Eigentlich wollte ich mich zu etwas anderem melden. Dann komme ich zurück auf den Schmerz. – Ach ja, es ging noch einmal um die Akute-Phase-Reaktanten in den Endpunktdefinitionen. Dazu gibt es auch aus den Fachgesellschaften heraus eine sehr dezidierte Untersuchung zu potenziellen Remissionskriterien und Kriterien niedriger Krankheitsaktivität. Da ist jetzt insbesondere der CDAI, der eben genau diesen Parameter nicht mehr enthält, eine Möglichkeit, um insbesondere bei Bewertungen, die potenziell durch diesen Faktor verzerrt werden, diesen CDAI heranzuziehen. Das wäre dabei sicherlich auch eine Möglichkeit.

Dann komme ich zurück zu dem Schweregrad der Endpunkte. Es ist natürlich unbenommen, dass ein Schmerz bei Patienten mit rheumatoider Arthritis schwer sein kann. Die Frage ist aber, wie genau die Ausprägung in der in der Studie eingeschlossenen Patientenpopulation ist. Da sehen wir eben nicht, dass die Werte, die da erreicht werden, einem schweren Schmerz zugeordnet werden. Sie haben eine Literatur genannt, die Sie meines Erachtens fehlinterpretiert haben. Wenn man auf diese Literatur im Detail eingeht, dann sieht man, dass eine VAS im Mittel von 75 als schwerer Schmerz von den Patienten eingeschätzt wird, während eine um 50 etwa als moderater Schmerz eingeschätzt wird. Noch einmal: Natürlich kann eine Ausprägung von Schmerz schwerwiegend sein. Wir denken, dass dies in der Population, die in den Studien behandelt wurde, nicht der Fall ist.

Ich komme zurück auf die Möglichkeit, den Schmerz mit Responderanalysen auszuwerten. Auch da ist die Datenlage total heterogen. Wenn Sie verschiedene Papiere zur MID von Schmerz anschauen, dann sind die Werte irgendwo zwischen 4 und 25. Da wird es also ganz schwierig. Ich weiß nicht, ob es dann die Lösung ist, einfach alles zu rechnen und zu gucken, wie es aussieht. Es ist auch nicht ganz so konsistent, wie Sie es jetzt hier sagen. Teilweise weichen sie durchaus voneinander ab. Insbesondere ist jetzt in der Studie nichts prädefiniert worden. In einer so unübersichtlichen Situation

würden wir es wiederum vorziehen, mit der Mittelwertauswertung zu arbeiten und die Relevanz dann über eine standardisierte Mittelwertdifferenz abzuschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu Frau Darowski, bitte.

Frau Darowski (Lilly): Bei der Einteilung oder bei der Fragestellung, unter welchem schweren Schmerz die Patienten in der RA-BEAM-Studie zu Beginn leiden, haben wir uns nicht nur auf die Literaturstelle bezogen, die wir augenscheinlich unterschiedlich interpretieren – in der Literatur wird ein Wert von über 54 als schwerwiegend eingeschätzt –, sondern wir haben noch etwas anderes gemacht. Wir haben uns nämlich einfach normative Daten aus einer Allgemeinbevölkerung genommen und haben halt geschaut: Wenn man unsere Studienpatienten zu Beginn der Studie mit der Allgemeinbevölkerung vergleicht, wie ist denn da das Schmerzniveau? Wenn man dort in die korrespondierende Altersgruppe hineinguckt, dann sieht man, dass gerade einmal 5 bzw. 10 Prozent der Allgemeinbevölkerung ein ähnlich starkes Schmerzniveau haben. Dies und zusätzlich noch die Literaturfundstelle rechtfertigen aus unserer Sicht die Einteilung in die schwerwiegende Kategorie.

In Ergänzung zum MID: Wie gesagt, wir haben zusätzlich neben den von uns im Dossier genutzten Schwellenwerten 10 und 20 mm noch zusätzlich den Schwellenwert genommen, der auch im IQWiG-Biologika-Bericht genommen wurde, die 6,2, und können hier ähnliche Ergebnisse zeigen. – Danke.

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

Herr Kuhn: Danke schön. – Das ist meine letzte Frage. Ich hätte noch etwas Methodisches, und zwar zu den Imputationsmethoden, die Sie verwendet haben. Sie hat das IQWiG auch kritisiert. Das IQWiG hätte sich da Sensitivitätsanalysen gewünscht. Sie haben für binäre Endpunkte eine Non-Responder-Imputation verwendet, bei stetigen Endpunkten haben Sie meist die Last Observation Carried Forward verwendet. Damit haben wir zwei Probleme gesehen. Zum einen erfolgten die meisten Therapieabbrüche jeweils bei Woche 24 und Woche 52 im Baricitinib-Arm aufgrund von Nebenwirkungen, während im Adalimumab-Arm die Therapieabbrüche zumeist aufgrund von Patientenwunsch stattgefunden haben. Bei Nebenwirkungen finde ich Non-Responder oder Last Observation Carried Forward sinnvoll; bei Patientenwunsch wäre ich da eher ein bisschen kritisch, was beides dazu führt, dass der Therapievergleich tendenziell antikonservativ ist. Außerdem proklamieren Sie ja, dass Baricitinib schneller wirke als Adalimumab. Da hätte man dann auch bei allen Patienten, die bis Woche 16 abbrechen, bei Adalimumab ja tendenziell noch die Möglichkeit, laut Fachinformation eine Remission zu erreichen. Auch da halte ich Non-Responder-Imputation und Last Observation Carried Forward eher für antikonservativ. Können Sie mir sagen, warum Sie in der Stellungnahme keine Sensitivitätsanalysen für diese Werte nachgereicht haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nicolay, bitte.

Frau Dr. Nicolay (Lilly): Hierzu möchte ich erst einmal ausführen, dass die Patienten, die die Studie abgebrochen haben, insgesamt jeweils 10 oder 11 Prozent waren. Das waren also insgesamt nicht so besonders viele. Die meisten Patienten, die imputiert worden sind, sind diejenigen, die eine Rescue-Therapie brauchen, das heißt, die ihr Therapieziel nicht erreichten. Als die Studie geplant worden ist, wurde diskutiert, welche Imputationsstrategie man hier am ehesten annimmt, weil es nicht eine spezielle gibt, die man immer nimmt, oder man immer dieselben fünf nimmt. Es muss natürlich schon zur Fragestellung passen. In dem Zusammenhang hat man sich auch in Zusammenarbeit mit den regulatorischen Behörden für diese Imputationsstrategie entschieden. Wie Sie sagten, hat man für die kontinuierlichen Daten zum Zeitpunkt des Rescue bzw. des Abbruchs der Studie den Wert an diesem Zeitpunkt fortgeschrieben. Man nimmt also an, dass sich die Patienten im weiteren Verlauf weder verschlechtern noch verbessern. Für binäre Daten hat man zum Zeitpunkt des Rescue oder des Ab-

bruchs der Studie den Patienten als Non-Responder gewertet, weil dies, da die meisten Fälle durch Rescue entstanden, in dem Fall sinnhaft war. Das haben die Behörden auch so akzeptiert.

Für einige kontinuierliche Daten wurden noch zusätzliche Imputationsmethoden verwendet. Sie alle haben wir auch im Dossier dargestellt. Laut dem, was die EMA gesagt hat, wurden auch keine zusätzlichen Sensitivitätsanalysen gefordert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Kuhn? – Gut. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Frau Kretschmer, dann dürfen Sie bitte noch einmal zusammenfassen.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Noch einmal zusammenfassend zur heutigen Diskussion und den Punkten, die wir angesprochen haben. Ein ganz wichtiger Punkt, der auch ausführlich diskutiert wurde, war: Ist die Trennung gerechtfertigt oder nicht? Wie die Fachgesellschaften bestätigt haben, geht es immer darum: Sollte der Patient eine eskalierende Therapie erhalten oder nicht? Die eskalierende Therapie sind in dem Fall die Biologika, und das ist auch das, wozu wir die RA-BEAM-Studie, also diejenige, die wir zur Nutzenbewertung eingereicht haben, mit unseren Patienten vorliegen haben. In dem Zusammenhang sehen wir dann dementsprechend noch einmal den Beleg dafür, dass sie auch zusammen beurteilt werden.

Dann kommen wir auch schon zu den unerwünschten Ereignissen. Es sei noch einmal darauf hingewiesen, dass wir uns bei mittelschwerer bis schwerer rheumatoiden Arthritis in einer sehr schwerwiegenden Erkrankung befinden und das Sicherheitsprofil auf dem Niveau der anderen Therapeutika in diesem Bereich liegt, wir also ein verträgliches Sicherheitsprofil haben.

Die positiven Effekte wurden gerade auch diskutiert. Wie relevant ist es denn eigentlich? Sicherlich muss man da unterscheiden: Was bezieht sich nach der reinen Methodenlehre darauf, aber was ist auch für den Patienten relevant? Wenn ich dann noch einmal die sieben positiven Effekte aufzähle, die wir zeigen, so ist nach unserem Erachten eine 50-prozentige Reduktion der Morgensteifigkeit ein durchaus relevanter Endpunkt für den Patienten; dementsprechend ist es auch von schwerwiegender Bedeutung, wenn sich da Besserungen ergeben. Das Gleiche gilt für die Schmerzdiskussion, die wir hatten, das Gleiche gilt auch für die Anzahl der Gelenke, die betroffen sind.

Die Lebensqualität haben wir heute gar nicht diskutiert. Mit dem SF36, den wir vorgelegt haben, zeigen wir durchgängig positive Effekte. Wir sind der Meinung, dass in der Gesamtschau das Baricitinib aufgrund der vorgelegten Daten signifikant überlegen ist und damit auch für die Patienten einen relevanten Zusatznutzen liefert. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank an alle, die uns jetzt Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden nun in unsere Abwägungen einzubeziehen haben, was jetzt hier in der letzten guten Stunde erörtert worden ist. – Damit ist diese Anhörung geschlossen.

Ende der Anhörung: 14.07 Uhr