

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Tofacitinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 12. September 2017
von 14.15 Uhr bis 15.33 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Tews
Frau Dr. Vattakuhzi

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

Frau Dr. Herrmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Brückner
Frau Dr. Carnarius

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

Frau Leisten
Frau Spyra

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

Herr Dr. Holzkämper
Frau Prof. Dr. Kretschmer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Bahr
Herr Dr. Erdmann

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

Herr Dr. Bierbaum
Herr Dr. von Gersdorff

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

Herr Dr. Behmer
Frau Dr. Genet
Herr Dr. Meng
Frau Schmitter

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

Frau Andris
Frau Witteborn

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

Frau Dr. Art
Herr Dr. Kienitz

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

Herr Dunkel
Herr Gille

Angemeldeter Teilnehmer des **Berufsverbandes Deutscher Rheumatologen (BDRh):**

Herr Prof. Dr. Kekow

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)**:

Herr Dr. PD Iking-Konert

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14.15 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier beim Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, § 35a-Verfahren Tofacitinib zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis. Stellungnahmeverfahren auf Basis des Dossiers und der Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Juli, die Sie kennen, zu der als pharmazeutischer Unternehmer Pfizer Pharma GmbH für den hier in Rede stehenden Wirkstoff Stellung genommen hat, dann für die Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, sowie als weitere pharmazeutische Unternehmer AbbVie Deutschland GmbH, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Lilly, Medac, Novartis, GlaxoSmithKline, Roche, Sanofi und UCB Pharma, außerdem als Verbände der Berufsverband der Deutschen Rheumatologen und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Wie üblich: Wir führen Wortprotokoll in der heutigen Anhörung, deshalb ist es ganz wichtig, dass Sie, wenn Sie das Wort ergreifen, jeweils das Mikrofon benutzen und entsendende Institution oder Unternehmen nennen, damit wir das entsprechend zuordnen können.

Ich muss jetzt für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Das ist jetzt eine etwas größere Aufgabe, was zeigt, dass eben sehr viele pharmazeutische Unternehmer in diesem so wichtigen Therapiegebiet aktiv sind.

Für den pharmazeutischen Unternehmer Pfizer müsste zum einen Herr Dr. Behmer hier sein – ist da –, dann Frau Dr. Genet – ja –, des Weiteren Herr Dr. Meng und Frau Schmitter – jawohl. Dann haben wir für AbbVie Herrn Dr. Tews – ja –, Frau Dr. Vattakuhzi – ja –, dann für den Berufsverband Deutscher Rheumatologen Herrn Privatdozent Dr. Iking-Konert – ja –, für Bristol-Myer Frau Dr. Herrmann, außerdem für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie Herrn Professor Dr. Kekow. – Ja, da ist er. – Bitte?

Herr Prof. Dr. Kekow (BDRh): Ich bin für den Berufsverband der Rheumatologen hier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so, für den Berufsverband, okay, danke schön. Dann müssen wir das klarstellen. Dann für Glaxo Herrn Brückner – ja –, Frau Dr. Carnarius – ja. Für Jansen Frau Leisten – ja – und Frau Spyra – ja –. Dann für Lilly Herrn Dr. Holzkämper und Frau Professor Kretzschmer – ist gesehen worden. Dann für Medac Herrn Bahr – immer noch. Herr Erdmann – auch immer noch. Sie behalten heute Ihren Platz bei; er ist einmal angewärmt und dann gnadenlos, ist gut so. Dann für Novartis Herr Dr. Bierbaum – ja – und Herr Dr. von Gersdorff – ja. Dann für Roche Frau Andris – ja – und Herr Flacke – Er ist nicht da? – Ist nicht da, gut, einer weniger, so bleiben noch ein paar Plätzchen übrig. Dann für Sanofi Frau Dr. Art. Dann für Sanofi Herr Dr. Kienitz und dann für UCB Herr Dunkel – ja. Dann Herr Gille – ja. Und dann haben wir Herrn Rasch vom VfA. Herr Werner fehlt immer noch. Frau Witteborn, Sie hatte ich noch nicht aufgerufen? Für Roche, okay, alles klar. Dann haben wir sie. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, kurz die aus seiner Sicht wichtigen Punkte darzustellen. Wir sollten uns auf jeden Fall auch über die Fragestellung unterhalten, wie insbesondere aus Sicht der Kliniker die Validität der unterschiedlichen Instrumente zur Erhebung der Remission in der rheumatoiden Arthritis gesehen werden. Hier haben wir ja einen bunten Strauß von möglichen Methoden und Instrumenten, die beurteilt werden können. Außerdem sollten wir uns mit der Fragestellung beschäftigen, ob es angezeigt ist, die Patientengruppe, die mit biologischen Antirheumatika behandelt werden muss, in Untergruppen mit „ungünstigen Prognosefak-

toren“ und „nach mehreren biologischen Vortherapien“ getrennt zu betrachten, oder handelt es sich aus klinischer Perspektive eigentlich um eine vergleichbare Patientengruppe?

Dann würde uns sehr interessieren, wie das Sicherheitsprofil von Tofacitinib eingeschätzt wird, denn wir haben es ja mit einer neuen Wirkstoffklasse wie auch bei Baricitinib zu tun; von daher die Frage: Gibt es bereits weitere Daten zum Sicherheitsprofil oder zur Langzeitsicherheit, damit wir das ebenso perspektivisch in den Blick nehmen können?

Wer möchte für den pU beginnen? – Ich nehme an, Frau Schmitter, bitte schön.

Frau Schmitter (Pfizer): Sehr geehrte Damen und Herren, sehr geehrter Herr Vorsitzender, zunächst möchte ich Ihnen meine Kollegen vorstellen, die heute mit mir hier sind. Zu meiner Linken sehen Sie Frau Dr. Astrid Genet. Sie war im Rahmen der Erstellung des Nutzendossiers zu Tofacitinib für die statistischen Auswertungen zuständig. Zu meiner Rechten sitzt Herr Dr. Olaf Behmer. Er ist in der Abteilung Medizin für Tofacitinib zuständig. Daneben sitzt Herr Dr. Thomas Meng. Er leitet die Abteilung Medizin mit dem Schwerpunkt inflammatorische Erkrankungen bei Pfizer. Mein Name ist Sarah Schmitter, ich arbeite bei Pfizer in der Abteilung, die für die Nutzenbewertung zuständig ist.

Die einleitenden Worte werde ich mir mit Herrn Meng teilen. Zuerst werde ich einen allgemeinen Überblick geben, anschließend wird Herr Meng eine kurze Einführung zur Erkrankung und zu Tofacitinib geben. Die Nutzenbewertung zu Tofacitinib hat aus unserer Sicht gezeigt, dass Tofacitinib in seinem Nutzen- und Sicherheitsprofil gleichwertig zu dem Biologikum Adalimumab ist. Die folgenden vier Punkte sind uns bei der Nutzenbewertung wichtig: Erstens. Gleichwertigkeit von Tofacitinib und Adalimumab in Hinblick auf die Wirksamkeit und Sicherheit. Zweitens: Nachreichung der Studie ORAL STRATEGY. Drittens: Überzeugendes Langzeitsicherheitsprofil von Tofacitinib. Viertens. Vorteil einer oralen Gabe von Tofacitinib.

Zu Punkt eins: Das IQWiG kommt in seiner Dossierbewertung zu dem Schluss, dass Tofacitinib einen geringeren Nutzen bei Patienten zeigt, die mit einem konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum – kurz DMARD – vorbehandelt sind. Dies begründet das IQWiG mit einem Nachteil bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Vergleich zu Adalimumab. Ein medizinisch plausibles Muster bei den Nebenwirkungen ließ sich aber nicht erkennen. Insbesondere die nachgereichten Auswertungen zu der größeren Studie ORAL STRATEGY sowie die Meta-Analyse zeigen, dass dieser Nachteil nicht haltbar ist. Somit zeigt sich klar, dass Tofacitinib in seinem Sicherheitsprofil mit Adalimumab vergleichbar ist.

Zu Punkt zwei: Erst mit der Stellungnahme konnten wir die Ergebnisse der zweiten Studie ORAL STRATEGY einreichen. Diese Ergebnisse hätten wir gerne mit dem Dossier eingereicht, aber die notwendigen Auswertungen lagen zum Zeitpunkt der Einreichung noch nicht vor. Die Ergebnisse der ORAL STRATEGY wurden zum nächstmöglichen Zeitpunkt im Verfahren zur Verfügung gestellt. Jetzt liegen Ihnen die abschließenden Ergebnisse beider Studien vor, um den Zusatznutzen von Tofacitinib zu beurteilen.

Zu Punkt drei: Tofacitinib erhielt bereits im November 2012 die Zulassung in den USA und ist mittlerweile in über 80 Ländern wie der Schweiz und Kanada zugelassen. Die Europäische Arzneimittelbehörde EMA hat im Jahr 2013 eine Zulassung von Tofacitinib nicht befürwortet. Der Grund war, dass nicht ausreichend Daten vorlagen, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis umfassend zu beschreiben. Aus diesem Grund haben wir weitere Studien initiiert und umfangreiche Auswertungen zur Sicherheit und Verträglichkeit durchgeführt. Diese Ergebnisse haben die EMA überzeugt, sodass sie zu Beginn die-

ses Jahres die Zulassung von Tofacitinib empfohlen hat. Insgesamt liegen bereits publizierte Daten zur Langzeitsicherheit über einen Zeitraum von achteinhalb Jahren vor.

Zum letzten Punkt: Tofacitinib hat im Vergleich zu Biologika einen Zusatznutzen, der sich im Verfahren nicht abbilden lässt: den Vorteil der oralen Gabe im Vergleich zur intravenösen beziehungsweise subkutanen und somit umständlicheren Gaben von Biologika. Auf diesen Punkt wird Herr Meng noch genauer eingehen. Für die weiteren Ausführungen übergebe ich nun an meinen Kollegen Herrn Meng.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Dr. Meng.

Herr Dr. Meng (Pfizer): Sehr geehrte Damen und Herren, sehr geehrter Herr Vorsitzender, die Rheumatoide Arthritis ist die häufigste chronisch-entzündliche Erkrankung der Gelenke. Das wichtigste Charakteristikum der Erkrankung ist eine Vielzahl entzündeter Gelenke. Untersuchungen zur Rheumatoiden Arthritis in der Bevölkerung haben eine deutschlandweite Häufigkeit von circa 0,8 Prozent ergeben. Frauen sind circa dreimal häufiger betroffen als Männer. Allein in Deutschland geht man von circa 550.000 Patientinnen und Patienten aus. Bezüglich der Therapie gelten das Etanercept und Adalimumab als Vorreiter der Biologika, die die Versorgungsstrategien und damit die Behandlungen von Rheumatoider-Arthritis-Patienten seit der Jahrtausendwende dramatisch verbessert haben. Während früher der Rollstuhl den schicksalhaften Endpunkt bei schweren Krankheitsverläufen markierte, können Patienten heute über Jahrzehnte symptomfrei und beschwerdefrei ihr Leben führen. Eine auf ein Therapieziel ausgerichtete Behandlung mit dem Ziel der Remission oder zumindest einer geringen Krankheitsaktivität führt dazu, heutzutage auch Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren behandeln zu können und bessere strukturelle wie auch funktionelle Ergebnisse zu erzielen.

Die Rheumatologen haben bei Unverträglichkeit oder nach unzureichendem Ansprechen auf das Methotrexat, was bei circa zwei Dritteln der Patienten der Fall ist, heute eine Vielzahl weiterer Behandlungsmöglichkeiten. Patienten, die bis dahin keine Remission erreichten und bei denen Restsymptome wie schmerzende, geschwollene Gelenke und chronische Müdigkeit bestehen bleiben, können gezielt mit für die Rheumatoide Arthritis in Zweitlinie zugelassenen Biologika oder einer Kombination klassischer krankheitsmodifizierender antirheumatischer Medikamente behandelt werden. Da bei circa 30 bis 40 Prozent der Patienten keine ausreichende Wirkung eintritt, ist es wichtig, neue Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zu entwickeln, die in der Zweitlinie eine mindestens gleichwertige Alternative zu den Biologika darstellen. Ein solches neues Medikament ist Tofacitinib. Durch die primäre Hemmung der Januskinasen 1 und 3 hemmt Tofacitinib die intrazelluläre Signalübertragung, was eine Modulation der immunologischen und inflammatorischen Antwort zur Folge hat. Vorteile: Für den Patienten ergibt sich, das Tofacitinib als kleines Molekül im Gegensatz zu Biologika oral anzuwenden ist. Daraus resultiert zudem, dass es nicht zu einer Reaktion an der Einstichstelle kommen kann und kein sekundärer Wirksamkeitsverlust durch neutralisierende Antikörperbildung wie zum Beispiel beim Adalimumab auftreten kann.

Das Nebenwirkungsprofil, beispielsweise das Vorkommen von Infektionen, Malignomen oder kardialen Ereignissen ist ähnlich dem von Adalimumab. Die sehr gute Wirksamkeit beider Substanzen ist auch vergleichbar. Da Tofacitinib in den USA bereits seit 2012 für die Therapie der Rheumatoiden Arthritis zugelassen ist, liegen bereits entsprechende Langzeitdaten vor. Es existieren allein 19 klinische Studien inklusive Langzeitstudien im Rahmen dieses Zulassungsstudienprogramms.

Bislang wurden Daten zu mehr als 21.000 Behandlungsjahren von Patienten im umfangreichen klinischen Studienprogramm wie dem Oral-Phase-III-Studienprogramm erfasst. Mehr als 6.000 Patienten

wurden in den klinischen Studien mit Tofacitinib behandelt. Die publizierten Daten zur Dauer der laufenden Langzeitstudie betragen mehr als acht Jahre. Die weltweite Anzahl der mit Tofacitinib behandelten Patienten insgesamt mehr als über 90.000. Wie unser Dossier veranschaulicht, ist Tofacitinib mit Adalimumab bezüglich Wirkung und Sicherheit auf Augenhöhe und bietet zugleich die Vorteile der oralen Therapie. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Schmitter und Herr Meng, für diese Einführung. Ich schaue in die Runde. Fragen bitte! – Herr Kaiser, IQWiG.

Herr Dr. Kaiser (IQWiG): Ich habe folgende Nachfragen: Sie haben ja angegeben, dass Sie eine neue Studie nachgereicht haben. Ich würde gerne fragen, warum Sie bestimmte Daten nicht nachgereicht haben. Sie haben angegeben, dass bezüglich des – so haben Sie es genannt – Sicherheitsprofils, des Profils dieser schweren Nebenwirkungen, kein klares Muster zu erkennen gewesen sei. Wir haben in unserer Dossierbewertung angegeben, dass Sie für die Auswertung der Populationen die Darstellung der unerwünschten Ereignisse nach den SOCs und PTs, wie es ganz üblich ist und wie Sie es für die neue Studie ja auch gemacht haben, nicht eingereicht haben mit dem Dossier und auch nicht dargestellt haben. Eine solche Analyse haben Sie auch jetzt wieder nicht vorgelegt. Können Sie uns erläutern, warum? Das ist ja eine ganz übliche Analyse, die Sie da normalerweise nach dem MedDRA-System durchführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte das beantworten? – Frau Dr. Genet.

Frau Dr. Genet (Pfizer): Vielen Dank für die Frage. In die Stellungnahme haben wir doch die unerwünschten Ereignisse nach Preferred Terms für die zwei Teilpopulationen dann eingereicht.

Herr Dr. Kaiser: Nein, das ist nicht richtig. Sie haben für einzelne zugeordnete Preferred Terms bestimmte Sachen gemacht. Sie haben aber keine Gesamtübersicht, wie es völlig üblich ist, zu SOC und PT, sondern Sie haben nur ausgewählte Analysen vorgelegt. Die gab es auch im Studienbericht der Studie. Wir haben aber noch einmal in unserer Dossierbewertung dargestellt, dass diese ganz üblichen Analysen – auch noch einmal, die Sie mit der neuen Studie ja durchgeführt haben –, nicht eingereicht hatten. Die haben Sie auch jetzt wieder nicht eingereicht. Also noch einmal die Frage: Warum nicht? Sie haben ja keine konsistente Einreichung über die beiden Studien, was die unerwünschten Ereignisse angeht.

Frau Dr. Genet (Pfizer): Ja, die unerwünschten Ereignisse für die zwei Teilpopulationen und die zwei Studien haben wir dort an die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse – nicht alle unerwünschten Ereignisse, sondern nur die schwerwiegenden Ereignisse – nach Preferred Terms, dann für beide Studien und beide Teilpopulationen eingegeben; die sind in der Stellungnahme zu finden, sonst nach Preferred Term und zusammen mit Preferred Terms die Häufigkeitsanalyse; das stimmt, das haben wir zum Beispiel in der Stellungnahme nicht eingereicht, das können wir auch sehr gern nachreichen und zur Verfügung stellen.

Herr Dr. Kaiser Ich will jetzt gar nicht danach fragen, was noch nachgereicht wird oder nicht. Letztendlich muss ich feststellen: Sie haben keine konsistente Einreichung der unerwünschten Ereignisse über beide Studien. Auch das, was Sie beschrieben haben, gibt es nicht genau wieder, was Sie eingereicht haben und was Sie nicht eingereicht haben. Zum Schluss haben Sie das hier ja auch noch einmal bestätigt.

Ein anderer Punkt ist: Sie haben hier weitere definierte Endpunkte zu Schmerz- und Krankheitsaktivität, gemessen mit der VAS in Ihrer Studie vorab definiert, und zu diesen haben Sie ebenfalls keine Daten im Dossier eingereicht, obwohl das relevante Endpunkte wären, was auch in der Beratung des Gemeinsamen Bundesausschusses so angegeben worden ist. Sie haben jetzt mit der Stellungnahme ein Dokument mit einem Stand von Januar 2017 eingereicht, das nicht Gegenstand des Dossiers war, in dem diese Ergebnisse jetzt zu finden sind, haben diese aber wiederum nicht in Ihre Meta-Analyse aufgenommen. Können Sie mir das erläutern?

Frau Dr. Genet (Pfizer): Nein, ich kann Ihnen nicht sagen, warum das in der Meta-Analyse nicht zu finden ist. Wir waren in der Stellungnahme so einig wie im Dossier, das heißt, wir haben versucht, keine zusätzlichen Endpunkte einzubringen, und das ist der Grund, warum Sie diese Endpunkte in dieser Stellungnahme auch nicht gefunden haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Dann die Nachfrage zum Dossier: Warum fanden Sie die für das Dossier nicht relevant? Krankheitsaktivität und Schmerz mit der VAS, obwohl Sie die in Ihrer Studie definiert hatten?

Frau Dr. Genet (Pfizer): Wir haben uns entschieden, diese Endpunkte nicht einzureichen, da wir dachten, dass wir schon genügend Informationen zu den Schmerzen im Dossier hatten. Zum Beispiel haben wir für die Remission mehrere Endpunkte eingereicht, und da ich darüber entscheide, habe ich nur den einen oder anderen berücksichtigt. Von daher haben wir am Anfang nicht gedacht, dass wir mehrere Informationen zu diesen Endpunkten einreichen sollten.

Herr Dr. Kaiser: Kann ich noch eine weitere Frage dazu stellen? Dann sind wir nämlich bei anderen nicht eingereichten Daten zum Dossier. Sie haben ja noch Daten einer anderen Teilpopulation, und zwar derjenigen, die mit Biologika vorbehandelt sind. Sie hatten in Ihrem Dossier angegeben, dass Sie das in einem separaten Modul darstellen wollen. In einem separaten Modul haben Sie diese Ergebnisse zu der ursprünglichen Studie aber nicht dargestellt. Sie haben jetzt mit der Stellungnahme wiederum ein Dokument zu dieser Population aus der ersten Studie eingereicht, ebenfalls mit Stand von Januar 2017, was nicht Gegenstand des Dossiers war, machen jetzt aber eine Auswertung mit den Daten, die Ihnen im Januar eigentlich schon vorgelegen haben. Auch da die Nachfrage: Was ist Ihre Rationale dafür, diese Daten im Dossier vorzuenthalten und jetzt eine Meta-Analyse durchzuführen?

Frau Dr. Genet (Pfizer): Das stimmt, wir haben diese Daten für diese sogenannten Drittlinienpatienten im Dossier erst einmal nicht eingereicht. Wir haben erwähnt, dass wir diese Patienten hatten, weil diese Patientenpopulation nur 10 Prozent von unserer klinischen Studie umfasst. Das heißt, die Anzahl von Patienten an sich ist sehr gering. In der ORAL STANDARD gibt es 15 Tofa-Patienten und 19 Patienten in der Adalimumab-Gruppe und in der ORAL STRATEGY haben wir 29 Patienten in der Tofacitinib-Gruppe und 35 Patienten in der Adalimumab-Gruppe. Wir haben erst einmal im Dossier entschieden, diese Ergebnisse nicht darzustellen, weil es einfach keine signifikanten Ergebnisse gab und zwar hauptsächlich aufgrund der sehr niedrigen Patientenzahl. Das IQWiG hat in seiner Dossierbewertung dann angemerkt, dass wir diese Daten nicht eingereicht hatten und hat gefragt, warum. Von daher hatten wir diese dann in der Stellungnahme für beide Studien eingereicht – und ja, natürlich gibt es keine signifikanten Ergebnisse für diese Drittlinienpatienten, aber unsere Entscheidung basiert ehrlich gesagt wirklich auf diesen sehr niedrigen Patientenzahlen. Das ist die genaue Begründung.

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

Herr Dr. Kaiser: Zum Abschluss, nur, dass wir uns nicht missverstehen: Alle diese Dokumente, die ich erwähnt habe, haben den Stand von Januar 2017, sind also jetzt nicht erstellt worden, weil wir in unserer Bewertung darauf hingewiesen haben, und Sie haben selber im Dossier eigentlich gesagt, Sie wollen diese Daten darstellen, haben es aber nicht gemacht. Es ist völlig undurchsichtig, warum Sie das für die Biologika nicht gemacht haben. Da sind Sie auch inkonsistent im Dossier mit den Aussagen.

Frau Dr. Genet (Pfizer): Wir reden jetzt über die Drittlinienpatienten, oder?

Herr Dr. Kaiser: Ich rede jetzt über die Patienten, die schon eine Biologika-Vorbehandlung hatten.

Frau Dr. Genet (Pfizer): Ja, das stimmt, diese Patienten hatten wir für die ORAL STANDARD schon von Anfang an zur Verfügung gehabt, aber wie gesagt: Wir haben diese Patienten nicht eingereicht. Wir hatten auch gesagt, dass wir sie hatten. Die haben wir dann natürlich von unserer Teilpopulation ausgeschlossen, aber wir haben diese Daten nicht eingereicht. Wie gesagt, die Begründung ist wirklich, dass die Patientenzahl, die ich gerade angegeben habe, einfach sehr niedrig ist.

Herr Dr. Kaiser: Letztendlich kann man ja nachlesen, wie Ihre Begründung im Dossier war; die entspricht dem nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Frau Bickel bitte.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an die Kliniker. Das hatte Herr Professor Hecken auch eingangs adressiert. Uns geht es um die Frage: Muss man die Patientengruppen B und C nicht zusammenlegen? Also eigentlich die konkrete Frage, ob eben zum Zeitpunkt der Entscheidung für eine Biologikatherapie die Patienten in einer klinisch vergleichbaren Situation sind. In der Ausgangslage hatten wir ja zwei verschiedene Patientengruppen, B und C unterschieden. Die Gruppe B umfasste die Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die auf ein cDMARD nicht angesprochen haben oder es nicht vertragen haben, und die Gruppe C war ja die Gruppe, die auf mehrere cDMARDs nicht angesprochen hat. Die kommen ja dann alle irgendwie in diesen Bereich der Biologikatherapien. Würden Sie aus klinischer Sicht sagen, dass diese Patienten vergleichbar sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Professor Kekow.

Herr Prof. Dr. Kekow (BDRh): Vielen Dank für die Frage. Ich darf für den Berufsverband, der ungefähr 500 Ärzte vertritt, Rheumatologen, antworten. Die Entscheidung für eine Biological Therapy ist immer eine individuelle. Das hatte ich auch in meiner Stellungnahme noch einmal geschrieben. Wir schauen uns den Patienten in seiner Gänze an. Wir gucken uns die Komorbiditäten und den Patienten an: Wohin wollen wir, welche Art der Remission? Da ist auch die Definition offen und immer in Diskussion: Welche Art der Remission braucht der Patient für sein Leben? Was braucht er für seine Teilhabe am Leben? Danach orientiert sich im Gespräch, in der Untersuchung, die Entscheidung für ein Biological. Um auf Ihre Frage zurückzukommen, haben wir hier in der Studie oder in der Studienbewertung eine spezielle Situation, indem Sie differenzieren zwischen einer Vorbehandlung mit einem DMARD-Basistherapeutikum oder mit zwei oder mehreren. Auch das ist eine hoch individuelle Entscheidung, und Sie wissen ja auch, dass das Ganze eine multinationale Studie ist. Da müssen wir berücksichtigen, dass die Entscheidung, wie viele Vorbehandlungen ich mache, bevor ich ein Biological nehme, in den Ländern sehr, sehr unterschiedlich ausfällt. Es gibt bestimmte Basistherapeutika, die in bestimmten Ländern völlig out sind aus verschiedensten Gründen. Sie werden in Dänemark kaum jemanden finden, der Leflunomid einsetzt. Und wenn Sie einen Patienten haben, der mehrere Vorbe-

handlungen mit synthetischen DMARDs hat, dann gehe ich davon aus, dass er vielleicht erst Sulfasalazin bekommen hat, dann hat man geschaut, wie es läuft, und dann hat er vielleicht Methotrexat bekommen. Es gibt aber viele Ärzte und es gibt sogar auch Leitlinien – da sind die Österreicher und die Holländer besonders forsch –, die sagen: Was soll der Unsinn? Wir behandeln primär, wenn die Diagnose steht, mit MTX, schauen uns das aber nur eine begrenzte Zeit an und switchen dann zu den Biologicals, weil sie offensichtlich doch effektiver sind und eine hohe Verträglichkeit haben. Das ist also eine sehr subjektive Geschichte und spiegelt in vielen Varianten nur die Therapiegewohnheiten der Kollegen und auch die Therapiegewohnheiten in den Ländern wieder. Insofern finde ich diese Unterscheidung der Gruppe 2 und der Gruppe 3 nicht klinisch relevant, muss ich so sagen; ich hätte sie zusammengetan.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann habe ich ergänzend Herrn Meng, der hatte sich gemeldet. Dann Frau Bickel und Herr Hälbig.

Herr Dr. Meng (Pfizer): Hinsichtlich der Aufteilung möchte ich anmerken, dass Herr Professor Kekow die unterschiedlichen Gründe für die Aufteilung beschrieben hat, und wenn man sich die Gruppen anschaut, ergeben sich daraus eben unterschiedliche Gruppen. Warum? Ganz einfach: Wenn Sie ein, zwei oder drei konventionelle DMARDs mehr haben in der Behandlungsreihenfolge, sind die Patienten länger krank; sie unterscheiden sich also von der Krankheitsdauer. egal, was jetzt letztendlich die Beweggründe waren, einen Patienten nach dem ersten auf ein weiteres zu setzen oder nicht, irgendwie ist natürlich auch das klinische Bauchgefühl der Rheumatologen mit drin, das eine Rolle spielt und sagt: Der könnte noch einmal funktionieren auf so einem klassischen DMARD und auf einem weiteren, und es wird nicht gleich eskaliert in eine andere Richtung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, jetzt müssen Sie noch einmal nachsetzen, ja, ja.

Frau Bickel: Es geht ja um den Zeitpunkt, wenn mehrere DMARDs schon versagt haben, und es geht um den Zeitpunkt für Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, wo auch ein DMARD schon versagt hat. Also wenn ich mir dieses EULAR-Schema angucke, treffen die sich irgendwann und dann kommt eine biologische Therapie. Das habe ich jetzt so richtig verstanden, also zu diesem Zeitpunkt, also das Therapieziel für diese Patienten ist ja dann das gleiche, ich muss jetzt irgendwie biologisch behandeln, weil ich diesen einen Patienten nicht noch einmal mit einem cDMARD behandeln kann, der hat jetzt schon mehrere bekommen, das ist so inflammatorisch, dass man sagt, man muss jetzt eskalieren auf eine biologische Therapie. Die anderen mit den ungünstigen Prognosefaktoren, die schon eine DMARD-Therapie hatten, müsste man jetzt auch weiter eskalieren. Habe ich Sie so richtig verstanden?

Herr Dr. Meng (Pfizer): Wir haben diese EULAR-Empfehlung. Es gibt auch ähnliche Empfehlungen vom American College of Rheumatology, und da kann ich gleich kontern und sagen: Die haben die Prognosefaktoren, die Sie eben genannt haben, herausgeschmissen, weil sie gesagt haben: Es bringt nicht viel. Und je mehr wir in diese Materie einsteigen – ich war gerade auf dem Rheumakongress in Stuttgart, Frau Professor Zink hat da einen sehr schönen Vortrag gehalten –, je mehr wir uns damit beschäftigen, desto mehr müssen wir bekennen, dass häufig die Rheumafaktoren und die CCP-Antikörper, die ja hier angesprochen werden, gar nicht so wegweisend sind. Das Wegweisende ist die Krankheitslast zu Beginn der Therapie, sozusagen die Sachen, die wir auch nachher als Patient-Outcome messen. Wenn es dem Patienten zu Anfang der Erkrankung oder zu diesem Behandlungszeitpunkt sehr schlecht geht, dann ist das ein schlechtes prognostisches Zeichen, und wir sollen da nicht einfach mit starrem Blick auf die Laborwerte gucken. Jeder, der viele Rheumapatienten behan-

delt, weiß, dass es genauso viele schlechte und schlimme Fälle gibt, die keine Rheumafaktoren und andere Prognosefaktoren in Anführungszeichen haben. Sie haben die EULAR-Empfehlungen genannt, die sind gut, man muss ja irgendwo einmal damit anfangen, aber wie gesagt, ich wiederhole mich da gerne: Die Therapieentscheidung ist eine individuelle. Das sind Empfehlungen in den Leitlinien, an denen man sich entlanghangeln kann. Es gibt Patienten, die tolerieren viel Schmerz, es gibt Patienten, die tolerieren überhaupt keinen Schmerz. Die Einschränkung über ein paar entzündete Gelenke ist für jeden Patienten unterschiedlich stark. Insofern kann man nicht einfach sagen, ich mache DAS 28, und wenn der über 3,2 ist, dann kriegt er ein Biological; das kann man so nicht sagen. Auch mit der Basistherapie ist das eine subjektive Entscheidung, da kommt es auf das Gespräch mit dem Patienten an. Wenn der Patient die Standarddosis von MTX, zum Beispiel 15 mg, nicht verträgt, dann spricht man mit dem Patienten darüber: Gibt es Einnahmefehler? Nimmt er es vielleicht morgens ein und nicht abends? Möchte er vielleicht eine Spritze haben, damit er es besser verträgt? Das sind alles Dinge, die individuell festgelegt werden, und insofern kann es sehr gut sein, dass bei dem einen Patienten die MTX-Therapie schon nach vier Wochen abgebrochen wird, weil eben der Patient so ist oder reagiert, und den anderen Patienten kann man mit guten Worten mit einer ausreichenden Beratung, mit dem, was wir Tight Control nennen – wenn wir den Patienten regelmäßig sprechen und mit ihm die Dinge klären – auch über Jahre bei dieser Therapie bei der Stange halten. Das ist also wirklich eine individuelle Geschichte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hälbig und dann Herr Kaiser.

Herr Dr. Hälbig: Ich möchte in dieselbe Richtung fragen und vielleicht ein bisschen präzisieren. Wir haben jetzt über die prognostische Wertigkeit der Marker gesprochen. Ich würde jetzt gerne mit Blick auf das Ansprechen auf JAK-Inhibitoren die Frage noch einmal reformulieren. Sind negative prognostische Marker hier prädiktiv für das Ansprechen auf JAK-Inhibitoren?

Herr Dr. Meng (Pfizer): Die Frage gebe ich einmal an die Firma weiter.

Herr Dr. Behmer (Pfizer): Es gibt bislang noch wenig Daten, die untersucht haben, inwieweit die prognostischen Faktoren, die zum Beispiel für die Biologika oder andere, konventionelle DMARDs gültig sind, auch für Januskinase-Inhibitoren gültig sind. Wir haben Untersuchungen, die zeigen, dass wenn zum Beispiel ein Patient nach drei Monaten keine ausreichende EULAR-Response, zeigt, also einen Wert von über 1,2 erfährt, er mit sehr geringer Wahrscheinlichkeit auch nach sechs Monaten auf dem Ziel – in der Regel dann der DAS-Remission – endet. Ansonsten gibt es bislang recht wenig Daten hierzu.

Herr Dr. PD Iking-Konert (DGRh): Vielleicht darf ich das noch einmal ergänzen aus klinischer Sicht? Es ist genau das, was Sie fragen. Das ist natürlich korrekt: Was wir uns alle wünschen, sind diese Prädiktoren, irgendwann zu entscheiden, es kommt ein Patient, ich setze ihn nach einer Zeit, sagen wir vier bis acht Wochen, nachdem er auf der ersten Therapie noch aktiv ist, auf die uns zur Verfügung stehenden vielen Therapien um. Aber diese Prädiktoren haben wir momentan noch nicht. Wir wünschen uns das im Algorithmus, wir haben es aber noch nicht. Und was aus klinischer Sicht wirklich wesentlicher ist, ist das, was der Herr gerade sagte, dass das initiale klinische Ansprechen, das Delta von dem, von wo der Patient kommt in den ersten Wochen. Das gibt Ihnen als Patient oder als Therapeut ein gutes Gefühl: Wie wird er weiter laufen? Hat er respondiert? Kommt er von einer Aktivität von 6 zum Beispiel auf 3? Das ist der viel entscheidendere Parameter als die eben schon angesprochenen serologischen Parameter.

Noch einmal zu der Leitlinie: Es ist ganz wichtig – Herr Kekow hat das auch gesagt –, die Leitlinie gibt uns nur ein loses Gestell, eine Empfehlung, wie man das macht. Das heißt nicht zwangsläufig, dass jeder Patient mit einem schlechten Prognosefaktor – Sie hatten es selber gesagt: Antikörperstatus, hohe Ausgangsaktivität, Erosivität zu Beginn – dass der grundsätzlich zu Monat drei auf einem Biologikum landen muss. Es ist nur eine Empfehlung, dies früher zu tun als wenn du die Faktoren nicht findest. Es ist eine Empfehlung, kein Muss, sodass ich persönlich auch finde, dass die Aufspaltung in diese Gruppen in den Studien, um dann die Populationen statistisch sehr klein zu bekommen, eine gewisse artifizielle Vorgehensweise hat, was der Klinik so letztlich nicht entspricht. Es spielen ganz andere Faktoren eine Rolle wie persönlicher Patientenwunsch, Co-Morbiditäten, die in vielen Einzelfällen viel relevanter sind als die von Ihnen und von dem Dossier zitierten Risikofaktoren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hälbig und dann Herr Kaiser, dann Frau Müller. Das spricht also auch für die gemeinsame Betrachtung mit Herrn Meng. – Bitte.

Herr Dr. Hälbig: Selbstverständlich gehen wir nicht davon aus, dass wir jetzt einfach die relevanten prognostischen Marker anschauen und dann die Therapieentscheidung entsprechend fällen, sondern das ist natürlich komplexer. Trotzdem ist unsere Aufgabe hier ja, Faktoren zu identifizieren, die Therapieentscheidungen ermöglichen, und dann eben im Rahmen der Nutzenbewertung hier auch systematische Einflussfaktoren und also Prädiktoren zu identifizieren. Wenn Sie sagen, nach mehreren Wochen, wissen Sie, in welche Richtung das geht. – Ja, das glauben wir gerne. Da ist aber die Therapieentscheidung ja gefallen. Was uns interessiert, ist ja die Phase davor.

Ich möchte jetzt noch einmal konkret mit Bezug auf die Anzahl und die Dauer der Vortherapien fragen. Wir würden sie ebenfalls, nehme ich an – das muss ich nach dem, was Sie jetzt ausgeführt haben; ich möchte es aber trotzdem fragen – behaupten wollen, dass Anzahl und Dauer der Vortherapien keine Prädiktoren für das Ansprechen auf JAK-Inhibitoren sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Iking-Konert, bitte.

Herr PD Dr. Iking-Konert (BDRh): Wahrscheinlich ja, wenn Sie so fragen, sind die Anzahl und vor allen Dingen die Dauer der Vortherapie entscheidend, und dann muss man ja mutmaßen, auch die Dauer möglicherweise der insuffizienten Vortherapie, und der durch die Dauer der Entzündung eingetretene kumulative Schaden ist in der klinischen Praxis ein negativer Prädiktor für ein gutes Outcome. So würde ich das aus der Praxis sehen, ja. Wie sich das jetzt in den Tofacitinib-Studien statistisch darstellt, das mögen andere beurteilen. Aber ja, je länger ein Patient insuffizient auf einer Therapie war und je länger er kumulative Krankheitslast hat, desto schlechter spricht er mutmaßlich auch auf die nächste Therapie an. Das ist ja unser Therapieprinzip, früh nachzusteuern und dann eben im Algorithmus früh zu intervenieren, um Krankheitslast dann zu senken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung, Herr Professor Kekow, dann Herr Meng.

Herr Prof. Dr. Kekow (DGRh): Ich darf noch ergänzen – das hat Herr Meng vorhin auch gesagt –, dass ja die Menge der Vortherapien direkt mit der Länge der Erkrankung korreliert. Insofern ist da schon dieser Prognosefaktor enthalten, allein weil die Krankheit schon länger besteht; denn das ist klar: Jedes Jahr Kranksein, auch mit geringer Aktivität, ist ein negativer Einflussfaktor auf das Ganze. Wie gesagt, mit diesen Prädiktoren müssen wir sehr vorsichtig sein. Entscheidend ist wirklich, wie schnell wir den Ausgangszustand des Patienten in den Griff bekommen.

Herr PD Dr. Iking-Konert (BDRh): Vielleicht letzte Ergänzung zu dem Thema: Sie müssten dann aber wirklich noch einmal trennen, ob die Vortherapie wegen persistierender Aktivität beendet worden ist oder ob die vielen Vortherapien wegen unzureichender Verträglichkeit beendet worden sind; denn es kann ja gut sein, ein Mensch hat fünf Vortherapien, war eigentlich immer in der Remission, hat aber das erste wegen Leberwerten, das zweite wegen Polyneuropathie, das dritte wegen Schwangerschaftswunsch beendet. Dann hat er zwar vier Vortherapien, muss aber nicht zwangsläufig kränker sein als jemand, der nur eine Vortherapie hatte und eine persistierende hohe Aktivität hat. Also, da muss man aus klinischer Sicht wirklich unterscheiden: Es ist nicht allein numerisch die Anzahl der Therapien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das spricht also auch für die gemeinsame Betrachtung. – Herr Meng, bitte.

Herr Dr. Meng (Pfizer): Ich möchte erst einmal ganz direkt darauf eingehen: Das ist natürlich häufig schwer zu trennen. Es ist oft eine Mischung aus Unverträglichkeit und Nichtwirksamkeit. Also ist es da natürlich häufig schwierig, eine genaue Zuordnung zu machen. Ansonsten reden wir natürlich über Therapien in erster Linie, aber wichtig ist hier auch noch einmal zu sagen, wie wichtig es ist, die frühe Diagnose zu stellen; dabei sind enorme Fortschritte gemacht worden.

Herr Kekow hat schon erwähnt: Letzte Woche war der Rheumakongress und Frau Zink vom deutschen Rheumaforschungszentrum hat dort beeindruckende Daten vorgestellt, wie die Krankheitsaktivität im Durchschnitt von über 6, was wirklich eine hohe Krankheitsaktivität ist, auf unter 3,2 nach unten gegangen ist, nach der Definition für niedrige Krankheitsaktivität nach dem DAS. Insofern kann man das, was jetzt von den vielen Daten gesagt wurde, auch konkret, was das Tofa betrifft, darauf projizieren, sodass man sagen kann: Je früher man behandelt, desto besser. Aber wir haben auch gezeigt, sowohl in der Zweitlinientherapie – also nach MTX und/oder Versagen auf mehrere konventionelle DMARDs, als auch nach Biologikaversagen, wozu wir mittlerweile viele Daten haben, was passiert nach dem ersten TNF-Blocker, ist es dann sinnvoll, noch einen zweiten einzuführen oder das Therapieprinzip Richtung IL-6- oder B-Lymphozytendepletion zu stoppen – also Rituximab. Da konnte man durchweg zeigen, dass da also auch signifikante Therapieansprecher zu verzeichnen waren nach einfachem oder mehrmaligem Biologikaversagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Aber um es noch einmal ganz klar vom Berufsverband und von der Fachgesellschaft zu hören: Sie sagen, die strikte Trennung zwischen den Gruppen B und C ist in dieser Form jedenfalls aus Ihrer Sicht als problematisch zu betrachten. Hier muss man die Spezifitäten des Einzelfalles sehen, und wir haben keinen sicheren Prädiktor, der sich aus ungünstigen Prognosefaktoren ergibt oder aus einer Reihe von Vortherapien, die über die Zahl eins hinausgeht, aus dem sich dann Rückschlüsse auf unterschiedliches Patientenklintel ableiten ließe. Das ist für uns eine ganz elementare Frage, das sage ich an der Stelle ausdrücklich; deshalb insistieren wir auch an dieser Stelle, und da wäre es also ganz wichtig, aus Ihrer Sicht eine klare Aussage zu bekommen. Ob wir die dann teilen, ist eine völlig andere Frage; aber darüber kann man sich ja dann trefflich streiten, ob diese Trennung sinnvoll oder weniger sinnvoll ist. Und so habe ich Sie jetzt trotz aller Relativierung verstanden, ist das richtig? – Herr Kekow und dann noch einmal Herr Iking-Konert.

Herr Prof. Dr. Kekow (DGRh): Genauso ist es. Ich sehe keinen gravierenden Unterschied zwischen den beiden Gruppen, um daraus statistische Schlüsse zu ziehen. Und es ist ja noch weiter differenziert worden: nach dem Alter der Patienten, da wurde eine Grenze bei 65 gezogen. Also wann sie in Rente gehen oder nicht, die Rheumatiker. Und die schlechtere Gruppe war dann die jüngere Gruppe. Und das war auch die Gruppe, die weniger Vortherapien hatte. Das ist ja eigentlich so nicht zu erwar-

ten. Eigentlich müsste es ja umgekehrt sein, dass die Patienten, die besonders alt sind und besonders viele Vortherapien haben, eher Nebenwirkungen zeigen. Und das ist hier bei dieser kleinen Auswertung, wenn ich das so sagen darf, nicht der Fall. In der einen Untersuchung, die zu Tofacitinib publiziert ist, hat man auch nach Confoundern für Nebenwirkungen gesucht, und da hat man ganz klar das Alter als Risikofaktor gefunden. Und dass das Alter ein ganz kardinaler Risikofaktor ist, sagen auch andere epidemiologische Daten und auch die Daten hier aus der Kerndokumentation in Berlin, wie zum Beispiel auch bei der Osteoporose, da haben wir uns ja inzwischen von der Knochendichtemessung getrennt und gucken eigentlich nur in den Pass, wie alt der Patient ist. So ähnlich ist das auch in der Rheumatologie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also die Knochendichte hätten Sie besser außen vorgelassen. Darüber haben wir gerade 24 Stunden diskutiert, aber auch umsonst. – Bitte schön.

Herr PD Dr. Iking-Konert (BDRh): Ich möchte mich dem anschließen und noch einen allgemeinen Satz zu Daten von Sicherheit sagen. Er hatte es ja schon angesprochen: Wir sind auf Kongressen natürlich immer sehr interessiert, was uns die Firmen aus ihren Studien zu ihrem Sicherheitsprofil zeigen, ob es Signale gibt. Was wir aber immer sofort fragen, ist: Wo ist das wahre Leben? Denn wir wissen, dass die Patienten hier in der Studie letztlich artifiziell sind, die sind eigentlich viel zu gesund im Vergleich zu dem, was wir im wahren Leben behandeln. Das wissen wir aus den deutschen Registern hier aus Berlin, dass nur jeder dritte Mensch, den wir in Wahrheit mit diesen Medikamenten behandeln, überhaupt in diese Studien kommt, sodass wir immer fragen: Wo sind eure Registerdaten? Kommt bitte in zwei Jahren wieder, und wenn ihr echte Daten aus Long-Term-Extension und Registerdaten habt, dann sind wir zufrieden und trauen den neuen Substanzen. Letztlich schließe ich mich dem auch an, dass die statistischen Rechnungen, die wir hier haben, mit diesen Gruppen – Dass plötzlich jüngere Menschen ein höheres Risiko haben sollen als ältere Menschen, das widerspricht völlig der klinischen Realität, die wir erleben, und auch dem, was wir aus den Registern sehen. Insofern ist meine Interpretation solcher Berechnungen, dass die Fallzahlen zu klein sind. Aber noch einmal: Statistiker sitzen hier in der Runde, das ist nicht meine Aufgabe. Das ist meine Interpretation dieser Zahlen, dass die statistischen Dinge einfach aus den kleinen Gruppennzahlen unter Negierung von Tausenden von Patienten, die schon über Jahre behandelt sind, zustande kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gut. Jetzt noch einmal zu der Unterteilung: Herr Meng. Dann geben wir in der Fragerunde weiter: Herr Kaiser, Frau Müller, Herr Hälbig, Frau Groß.

Herr Dr. Meng (Pfizer): Ich möchte ausdrücklich noch einmal hervorheben, wie wichtig diese Real-Life-Daten sind. Vom ersten Tag an wird das Tofacitinib in dem RABBIT-Register mit dokumentiert. Ich halte das für sehr, sehr wichtig und, wie eingangs schon gesagt, haben wir natürlich hier den Vorteil der schon vielen, vielen Anwendungen aus den USA, aber auch aus der Schweiz, wo es ja schon seit 2012 oder 2013 erfolgreich angewendet wird. Und da gibt es auch ein Register CORRONA, wo man schon erste Auswertungen hat, wo man also diesbezüglich auch bei den Nichtvorselektierten, die natürlich häufig viel kränker sind und die eine oder andere Begleitmedikation haben – wie eben richtig gesagt wurde vom Kollegen Iking-Konert –, die da eben vorselektiert und durch Ein- und Ausschlusskriterien limitiert sind. Also diese Datenbasis ist recht umfangreich, und bislang gibt es da keine Signale, die eine Abweichung hinsichtlich des bekannten Sicherheitsprofils der Biologika erkennen lassen.

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

Herr Dr. Kaiser: Mein eigentlicher Punkt sind die Patientenpopulationen. Nur kurz, weil Sie die kleinen Fallzahlen angesprochen haben: Also erst einmal ist die Grenze von 65 Jahren eine in der Studie vordefinierte, also vom Hersteller im Protokoll festgelegt worden, keine, die das IQWiG erfunden hätte. Kleine Fallzahlen führen eher dazu, dass es schwieriger ist, solche Unterschiede aufzudecken, also ist das Argument kleiner Fallzahlen eigentlich an der Stelle nicht gegeben. Ob das nichtsdestotrotz ein Artefakt ist, ist eine andere Frage, aber die kleinen Fallzahlen sind hier kein Argument.

Ich würde gerne noch einmal zu der Population kommen. Ich habe Sie schon so verstanden, dass Sie sagen: Das, was hier die Population 2 und 3 charakterisiert, ist nicht zwingend ein Merkmal, das tatsächlich ein unterschiedliches Therapieergebnis nach sich ziehen würde, deswegen würde man diese Population nicht zwingend trennen. Ich habe Sie aber auch so verstanden, dass es innerhalb dieser Population 2 und 3 auch nicht zwingend so ist, dass ein Biologikum die angemessene Therapie ist, sondern dass es da in einer Situation nach dem ersten klassischen DMARD durchaus auch eine Möglichkeit gibt, abhängig davon, was man erreichen möchte, was der Patient/die Patientin erreichen möchte, was die konkrete Situation ist, was auch der Grund für den Wechsel des vorherigen DMARDs ist, durchaus auch ein erneutes klassisches DMARD sein kann. Das heißt, für mich würden dann nicht die Populationen 2 und 3 einfach verschwimmen und zusammengefasst werden, sondern man müsste im Grunde genommen die möglichen Therapien an dieser Stelle schon auch individuell erweitern auch auf eine nicht-biologische Therapie. Zumindest ist dies das, was ich bei Ihnen jetzt mitgenommen habe. Sonst würden Sie ja sagen, jeder, der ein klassisches DMARD hatte, müsste zwangsläufig auf eine biologische Therapie umgestellt werden; das wäre dann ja die Zusammenfassung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Kekow und dann – –

Herr Prof. Dr. Kekow (DGRh): Ich glaube nicht, dass das die Frage ist. Das ist eine klinische randomisierte Studie, die Patienten mussten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen, fertig aus. Da waren diese ganzen individuellen Sachen hinten angestellt. Das war die Entscheidung des Principal Investigators, zu sagen: Der ist geeignet für die Studie. Dann muss der Patient zustimmen und fertig ist die Geschichte. Das andere sind Dinge, die sich außerhalb der Studie befinden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ja, aber ich hatte gerade gar nicht von der Studie geredet. Das wäre dann die zweite Fragestellung, inwiefern eine Studie geeignet ist. Ich habe erst einmal davon geredet – und das ist unabhängig von jeder Studie – wie die Populationen hier für die Bewertung für die Fragestellung beschrieben werden. Es können ja zukünftig auch andere Studien kommen. Und ich habe Sie – noch einmal – so verstanden, dass Sie sagen: Das Merkmal der Anzahl dieser Vorbehandlungen ist im Grunde genommen keins, das für Sie zu einer Trennung führen würde. Sie haben aber beide gleichlautend auch gesagt, dass diese Patienten nicht zwingend ein Biologikum in dieser Situation bekommen würden, sondern dass man individuell sehen würde, was eigentlich jetzt die richtige Therapie ist. Lassen Sie jetzt wirklich einmal die Studie außen vor, denn das ist eine Fragestellung, die erst danach kommt.

Herr PD Dr. Iking-Konert (BDRh): Die Sache ist ja die: Die Patienten mussten eine bestimmte Krankheitsaktivität nachweisen, um sich für die Studie zu qualifizieren, und das war das Kriterium. Wie gesagt, ich kann es noch einmal wiederholen: Wenn ich mit einem Patienten über eine Studienteilnahme spreche, da kann ich ihm anbieten: Hier haben wir eine neue Substanz, die scheint

sehr erfolgversprechend zu sein, wenn ich mir die Phase-II-Ergebnisse angucke. Dann wird der eine Patient sagen: Okay, das interessiert mich, da mache ich mit. Und ein anderer Patient wird sagen: Da mache ich nicht mit, da werde ich dann unter den anderen Therapien etwas aussuchen und bei den hohen Krankheitsaktivitäten, die hier dokumentiert sind vom Sponsor der Studie, da ist es durchaus indiziert, ein Biological zu nehmen; es muss nicht ein JAK-Inhibitor sein, das ist vollkommen in Ordnung.

Herr Dr. Kaiser: Meine Frage haben Sie nicht beantwortet, weil Sie jetzt wieder auf die Einschlusskriterien der Studie gegangen sind.

Herr PD Dr. Iking-Konert (BDRh): Ja, Sie haben natürlich recht. Es wird Menschen geben in Deutschland, die sind mit einer Substanz, mit MTX behandelt von mir aus, und gehen dann aufgrund von hoher Krankheitsaktivität, Prognosefaktoren, persönlichem Wunsch, Co-Morbiditäten, direkt auf ein Biologikum heutzutage. Das ist so. Es wird auch Menschen geben, die haben die konventionellen Medikamente durch und dann ist es letztlich eine müßige Frage „Könnte ich den mit weiteren konventionellen Mitteln behandeln?“, weil dann es plötzlich gar keine mehr gibt, und Sie müssen ihn auf ein Biologikum stellen, denn es gibt ja letztlich nur drei oder vier zugelassene konventionelle DMARDs. Das heißt, in der Realität wird es beide Situationen geben.

Herr Dr. Kaiser: Ich rede gerade von der dritten Situation; das ist genau die Population 2. Was Sie gerade beschrieben haben, ist eigentlich die Population 3. Kann ich alles nachvollziehen. Also Sie haben im Grunde genommen keine Optionen mehr mit den klassischen DMARD und Sie haben auch eine Situation, wo Sie erst ein klassisches DMARD hatten und aufgrund persönlicher Umstände und aufgrund der Krankheitslast sagen: Hier ist ein Biologikum indiziert. Eine andere Situation ist aber eine, die dazwischen liegt, und auch diese Situation gibt es ja für das Medikament, was im Grunde genommen die Population 2 ist. Und da haben Sie eben in Ihren Ausführungen vorher gesagt: Diese Patienten brauchen nicht zwingend ein Biologikum – das haben Sie gerade auch noch bestätigt – Da ist die Frage: Was bedeutet diese künstliche Zusammenfassung der Populationen? Was würde das bedeuten? Wäre das eine einfache Zusammenfassung der Populationen? Oder würde das bedeuten, dass man für diese Population, auch für diese mittlere Gruppe, die ich gerade beschrieben habe, eben eine andere Option eröffnen würde? Sie haben ja gesagt, es gibt die Patienten, die auch nach einem klassischen DMARD noch ein zweites klassisches DMARD nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel. – Das ist die A, oder? Das müssen wir glaube ich auch intern diskutieren, wenn das hier der Streitpunkt ist. Ich erinnere nur an die Zulassung, da steht ja nur banal drin „die ein oder mehrere“. Und die Frage steht jetzt: Ist „ein oder mehrere“ eine Gruppe oder teilen wir das? Und da steht „ein oder mehrere“, weil es dahinter eine medizinische Ratio gibt, dann teilen wir das in unterschiedliche Untergruppen, aber ich denke, da brauchen wir die kontrovers-fruchtbaren Diskussionen zwischen den Bänken nicht vor Publikum zu führen. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Eine andere Frage, oder – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann schreibe ich Sie jetzt hier auf die Rednerliste. Dann haben wir Herrn Hälbig, dann Frau Müller, Frau Groß und Frau Bickel.

Herr Dr. Hälbig: Ich möchte jetzt nicht nach der Gruppenunterscheidung fragen, aber trotzdem diesen Themenkomplex noch einmal adressieren. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, Herr Iking-Konert, haben Sie eben gesagt, dass die Anzahl und die Dauer der Therapien prädiktiv für das Ansprechen auf JAK-Inhibitoren ist. Das war unsere konkrete Frage. Wir haben Sie so verstanden, dass

das sozusagen prädiktive Faktoren sind. Ich möchte jetzt nicht auf die Gruppenunterscheidung direkt anspielen.

Herr PD Dr. Iking-Konert (BDRh): Dann habe ich mich entweder falsch ausgedrückt oder Sie haben es falsch verstanden. Ich habe aus dem klinischen Alltag gesagt, das Nichtansprechen auf viele Vortherapien über längere Zeit ist ein Negativprädiktor für das Gesamt-Outcome. Weil Sie erfahrungsgemäß – ich hatte es gesagt – über die kumulative Krankheitslast bereits mehr Schaden akkumuliert haben und dann ein schlechteres Outcome haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Kekow ergänzend.

Herr Prof. Dr. Kekow (DGRh): Wenn ich noch einmal auf Ihre Frage zurückkommen darf – vielleicht habe ich es jetzt richtig verstanden. Ich versuche es einmal, überspitzt zusammenfassen, dass Sie den Verdacht äußern, dass ein Teil der Studienpatienten sich eigentlich gar nicht hätte qualifizieren dürfen für eine Biologikatherapie. Der Arzt hat die Entscheidung zu früh getroffen, gleich nach MTX.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein.

Herr Dr. Kaiser: Nein, nein, das war gar nicht mein Punkt. Wirklich, ich bin weg von der Studie gerade, weil ich glaube, dass genau das immer die Art der Durchführung der Studie ist, die verhindert, dass man sich genau überlegt, wie die Gruppen zu definieren wären. Aber das war gar nicht mein Punkt.

Herr Prof. Dr. Kekow (DGRh): Also ich darf noch einmal ergänzen: Die Frage ist ja, wie lange jemand auf MTX ist. Es gibt viele Gründe, den Patienten von MTX runterzunehmen. Das können die Leberwerte sein, die hatten wir schon genannt, das kann die beginnende Niereninsuffizienz sein, das kann die Übelkeit sein. Da sind auch subjektive Momente drin. Und das ist in jedem Fall einzeln zu entscheiden. Es kann durchaus sein, dass einer nur MTX als Vortherapie hatte und dann in die Studie gekommen ist, den man eigentlich vielleicht früher schon hätte umstellen müssen auf eine Biological-Therapie oder auf eine mögliche JAK-Therapie. Das können wir so nicht sagen, da müsste man in jeden Fall einzeln reingehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Müller, Frau Groß, Frau Bickel.

Frau Dr. Müller: Ich wollte eigentlich auch zu etwas Anderem fragen. Ich weiß nicht, ob Frau Bickel das auch fragen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, Frau Bickel wollte auch etwas Anderes, glaube ich.

Frau Dr. Müller: Zur ORAL STRATEGY-Studie war das auch? Dann würde ich an Frau Bickel weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist ja schon einmal gut, wenn alle schieben. – Frau Groß, bitte.

Frau Groß: Noch einmal eine Frage. Sie haben ja gesagt, dass die ungünstigen Prognosefaktoren ein Stück weit ihren Stellenwert bei der Therapieentscheidung in Bezug auf Laborwerte verloren haben, dass sie also eher die Entscheidung treffen „Liegt eine hohe Krankheitslast vor?“ und dass das eigentlich der entscheidendere Faktor gegenüber den prognostischen Faktoren und auch die Anzahl

der Vortherapien ist. Das würde ich ganz gerne noch einmal so von Ihnen bestätigt haben, ob ich das richtig mitgenommen habe.

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

Herr Prof. Dr. Kekow (DGRh): Das haben Sie, glaube ich, richtig verstanden. Ich möchte aber noch einen Faktor nennen, und zwar die Erosivität des Patienten. Das ist noch eine Sache, die wir gar nicht besprochen haben. Wenn der Patient bei der Vorstellung beim Arzt im Röntgenbild Auffälligkeiten zeigt wie Erosionen, Osteolysen im Knochen, dann ist das schon ein Alarmzeichen, sodass man hier daran denkt, eher die Therapie umzustellen oder zu eskalieren, als wenn der Patient seit fünf Jahren keine einzige Osteolyse zeigt – was natürlich für den Patienten sehr schön ist, aber das würde auch, sagen wir mal, ein bisschen Gas vom Pedal nehmen. – Danke.

Herr PD Dr. Iking-Konert (BDRh): Dieser Therapiealgorithmus – Sie hatten die EULAR-Leitlinie ja schon zitiert, wo das ja aufgeteilt wird, als Vorschlag, wohlgermerkt, für den Therapeuten, möglicherweise bei einem besonderen Patientenkollektiv die Therapien mit dem Biologikum zeitlich vorzuziehen. Dieser Therapiealgorithmus steht zur Diskussion, und wir sitzen morgen in Frankfurt mit der Fachgesellschaft, um genau diesen Therapiealgorithmus zu überdenken, weil Sie fragten: Ist das in Deutschland in der Leitlinie schon so eradiziert? Dazu könnte ich vielleicht morgen Abend mehr sagen, weil das wird zumindest gerade diskutiert, dass alleinig die Krankheitsaktivität und alleinig das Ziel Remission und das Agieren an Krankheitsaktivität unabhängig von diesen Faktoren der ausschlaggebende Parameter sein dürfte. Also in der europäischen Leitlinie steht das ja noch drin, in der revidierten deutschen Leitlinie, um es zusammenzufassen, das wird genau gerade diskutiert im Therapiealgorithmus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Frau Groß, dann Frau Bickel, dann Herr Meng.

Frau Groß: Nicht direkt eine Nachfrage, aber eine ergänzende Frage. Bei den Patienten, bei denen Sie dann ein Biologikum in Erwägung ziehen, sind aber im Prinzip auch die, für die ein JAK-Inhibitor infrage käme. Sie würden das nicht als Alternative sehen, entweder ein weiteres konventionelles DMARD oder ein JAK-Inhibitor, sondern die beiden haben aus Ihrer Sicht den gleichen Stellenwert im Sinne einer Eskalation. Das wäre noch eine Frage, die mich interessiert.

Herr PD Dr. Iking-Konert (BDRh): Wenn Sie jetzt fragen, was die Leitlinie sagt, dann ja, sie stellt momentan die Biologika, die wir seit 15 Jahren haben auf eine Ebene vom Zulassungs- und Empfehlungsstatus mit den JAK-Inhibitoren. Wenn Sie mich fragen, wie ich es persönlich mache, dann ist es – ich will mich hier nicht herausreden – tatsächlich wieder so, was auch der Patient wünscht. Wir hatten es eben gerade gehört: Es gibt viele Menschen, die sitzen vor mir und sagen: Endlich gibt es wieder eine Tablette, ich möchte keine Spritzen. Das sind dann wieder die individuellen Faktoren. Die meisten Therapeuten in Deutschland dürften – das ist meine persönliche Einschätzung – mit den neuen Medikamenten noch etwas zurückhaltender sein, genau um noch mehr Erfahrung zu bekommen. Aber noch einmal nach Leitlinie sind sie an der Stelle im Algorithmus gleich positioniert. Und dann steht immer in der europäischen Leitlinie drin „*Common Practice would be to start ein Biologikum wegen der mehr Erfahrung*“. Das ist Stand 2017.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel ergänzend.

Frau Bickel: Sie sprachen ja gerade davon, dass sich möglicherweise die Leitlinienempfehlungen auch ändern. Ich habe Sie jetzt so verstanden, dass ein ausschlaggebender Faktor die Krankheitsak-

tivität ist und dann für die Entscheidung zu einer biologischen Therapie oder jetzt dieser neuen Therapie. Also eine hohe Krankheitsaktivität, unabhängig wie viele Vortherapien ich hatte, unabhängig davon, ob ich da möglicherweise vorher ungünstige Faktoren habe, führt dann dazu, dass ich jetzt dann auf eine biologische Therapie umstelle.

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

Herr Prof. Dr. Kekow (DGRh): Sie sollten nicht immer nur auf die Zahlen gucken. Die Frage ist, wie die Vortherapien gewirkt haben und welche Nebenwirkungen wir haben, welche Kontraindikationen wir haben. Und danach kann das Portfolio an möglichen Nichtbiologika ganz klein sein, es kann aber auch sein, dass wir alle möglichen Therapien machen können. Das ist sehr unterschiedlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, wir müssen jetzt einmal ein bisschen Struktur hier hereinbringen. Wollen Sie dazu? – Dann habe ich Herrn Meng, Herrn Behmer dazu, und dann würde ich den Sack an der Stelle einmal zumachen, weil wir immer stärker, sage ich mal, in den Treibsand kommen.

Herr Dr. Meng (Pfizer): Was noch einmal die ungünstigen Prognosefaktoren angeht: Sicherlich, die hohe Krankheitsaktivität ist ganz entscheidend, aber nach wie vor als unabhängige Prädiktoren die Anti-CCP, also die Antikörper gegen cyclisches citrulliniertes Peptid. Man sieht es eben auch in den Auswertungen, dass das mit einer aggressiveren in Anführungszeichen effizienteren Therapie – das ist das bessere Wort –, dass nach den Auswertungen von Patienten, die so eine Therapie bekommen, unterrepräsentiert sind in Bezug auf Rheumafaktornegativität oder, mit anderen Worten, rheumafaktornegative Patienten bekommen seltener eine Biologikatherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, aber jetzt auch als Ratschlag an Sie, Herr Behmer, Sie sprechen jetzt für das Unternehmen Pfizer, nicht als Experte für allgemeine Betrachtungen zur Rheumatoiden Arthritis. Ich bemerke auch nur – das sage ich aber wirklich unparteiisch – hier einen gewissen morbiden Charme, der sich so sehnt nach möglichst vielen Subgruppen. Das stelle ich aber nur einmal so einfach objektiv fest, ohne damit jedwede Äußerung in irgendeiner Form präjudizieren zu wollen. – Bitte schön, Herr Behmer.

Herr Dr. Behmer (Pfizer): Ich möchte noch eine Ergänzung machen Richtung der Frage von Herrn Hälbig, die sich ja auf die Prädiktoren oder Marker für das Erreichen einer klinischen Remission bezog. Ich erwähnte eben die EULAR-Response – wichtig –, die wir in den Studien gefunden haben zu Tofacitinib. Es gibt natürlich noch einen anderen Punkt, den man hier nicht vergessen sollte, und das ist die radiologische Progression. Und wir haben auch hierzu Subgruppenanalysen gemacht, einer Studie, wo wir durchaus gesehen haben, dass die Zahl der sogenannten Prognosefaktoren, ob es jetzt Autoantikörper sind, ob es erhöhtes CRP ist, ob es schon vorbestehende Erosion ist oder ob es die hohe Krankheitsaktivität ist, also ein DAS über 5,1 zum Beispiel ist, dass es sehr wohl Unterschiede gibt, was die Hemmung der radiologischen Progression gerade bei diesen Risikofaktoren von Tofacitinib angeht. Je mehr Prognosefaktoren vorhanden sind, desto intensiver oder desto stärker war die Hemmung ausgeprägt. Das jetzt nur noch einmal konkret dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nur als Nachfrage zu diesen Subgruppenanalysen: $n = 1$ pro Gruppe?

Herr Dr. Behmer (Pfizer): Es waren deutlich größere Zahlen. Ich kann sie jetzt aus dem Kopf nicht nennen, aber es waren relevante Zahlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): n = 3 oder n = 4. Okay, alles klar.– Frau Müller und dann Frau Bickel. – Bitte, Frau Bickel.

Frau Bickel: Mich würde jetzt doch einmal diese nachgereichte Studie ORAL STRATEGY interessieren. Sie haben ja angegeben, dass Sie das zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht fertigstellen konnten. Gleichwohl mussten wir vernehmen, dass Sie schon eine Publikation Mitte Juni veröffentlicht hatten. Da würden mich jetzt doch noch einmal diese Timelines interessieren. Ich meine, Sie konnten eine Publikation in Gänze fertigstellen, aber Sie konnten diese Studie nicht für das Dossier aufbereiten. Das würde mich doch noch einmal interessieren, wie das zusammenpasst.

Frau Schmitter (Pfizer): Wie schon eingangs gesagt, hätten wir die Ergebnisse der ORAL STRATEGY gerne mit dem Dossier eingereicht; aber – das möchte ich noch einmal sagen –, die Auswertung, die wir für das Dossier brauchten, auch für die beiden Teilpopulationen, lagen uns zu dem Zeitpunkt der Einreichung noch nicht vor. Die letzte Patientensite war im Dezember 2016, und dann wurde angefangen, die Daten aufzubereiten, sodass man sie auswerten kann. Wie üblich hat man zuerst den primären Endpunkt ausgewertet und dann ab Mitte März sowohl zeitgleich angefangen, für die Publikation die Auswertung zu machen, als auch die, die wir für das Dossier benötigt haben. Aber die finalen Auswertungen lagen uns erst nach Markteintritt vor. Es wurde parallel an beiden Sachen gearbeitet, aber es sind einfach andere Auswertungen, deswegen war es nicht möglich, sie zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung einzureichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt habe ich Frau Müller zur Nachfrage und dann Herrn Clausen für die Patientenvertretung.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch einmal eine Nachfrage zu dem, was Sie gerade dargestellt haben. Sie haben gesagt, Sie hatten ich glaube Last Patient Out im Dezember 2016, ist das richtig? Haben dann mit dem Data-Cleaning gestartet, hatten das fertig, ich wiederhole es noch einmal, für einen primären Endpunkt im März. Ist das richtig? Oder haben damit angefangen. Auf jeden Fall haben Sie ab Mitte März parallel angefangen, an der Veröffentlichung zu arbeiten. Jetzt ist meine Frage: Wann hatten Sie alle Daten, also nicht nur zum primären Endpunkt clean? War das vor oder nach dem Start der Arbeit an der Veröffentlichung, sprich, haben Sie saubere Daten verwendet, oder waren die noch vorläufig? Wann war das Datum des Database-Lock und wie lange haben Sie von Dezember 2016 insgesamt für das Data-Cleaning gebraucht?

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

Frau Schmitter (Pfizer): Zu dem primären Endpunkt: Der lag im Februar vor. Da gibt es auch die Pressemitteilung. Und das komplette Aufbereiten der Daten, sodass mit den Daten für die Analysen sowohl für die Publikation, als auch für das Dossier angefangen wurde, die waren zum 15. März verfügbar. Den genauen Zeitpunkt des Datenbank-Locks kann ich Ihnen gerade leider nicht sagen. Die Auswertungen, wie wir sie für das Dossier eingereicht haben, lagen später, nach Dossiereinreichung Mitte Mai vor. Es wurde aber an der Publikation im Vorfeld schon gearbeitet, der Grobtext schon vorher geschrieben, sodass nachdem die bereinigten Daten und Auswertungen da vorlagen, sozusagen der Lückentext gefüllt werden musste. Methodik und so kann man ja vorher schreiben.

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

Frau Dr. Müller: Also Sie haben parallel schon eine Veröffentlichung auf vorläufige Daten geschrieben, und in dem Moment, wo Sie sozusagen die entsprechenden Auswertungen hatten und cleane Daten, haben Sie die eingefüllt.

Frau Schmitter (Pfizer): Ja, genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so, ja, Sie wollten das noch einmal bestätigen. Okay. Herr Clausen bitte.

Herr Dr. Clausen: Ich hätte zwei Fragen. Die erste ist, eine, glaube ich, sehr schnell zu beantwortende Verständnisfrage, und zwar geht es um die Fragen zu ORAL STRATEGY. Im Dossier vom IQWiG war ja für die Patientengruppe 2 ein Nachteil gefunden worden; für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse steht hier „zuungunsten“, und jetzt in den Unterlagen, die hier beim G-BA eingereicht wurden, da steht auf Folie 3, dass es keine Bestätigung der erhöhten SUE-Rate aus der Studie ORAL STANDARD gibt. Bezieht sich das dann wieder auf die Patientengruppe 2 oder ist das die Zusammenfassung 2 und 3 oder ist das die Patientengruppe 3?

Frau Dr. Genet (Pfizer): In der Studie ORAL STRATEGY gibt es überhaupt keinen Unterschied zwischen Tofacitinib und Adalimumab, was die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse angeht, egal ob die erste Teilpopulation, zweite Teilpopulation oder sogar gesamte Population.

Herr Dr. Clausen: Andere kurze Frage: Sie hatten ja noch zu Anfang erwähnt – das teilen wir auch –, dass die Verfügbarkeit eines oralen Medikaments für die Patienten von Interesse ist. Also das bekommen wir natürlich auch mit, wir hören das, aber wir haben nicht viele Daten dazu. Nun gibt es einerseits diese Angst meinerwegen vor Spritzen, dass man keine Tablette will, aber es gibt ja auch noch schwerwiegendere Gründe, nämlich, dass jemand nicht mit einem Biologikum auf Reisen gehen will oder eben, wenn er viel im Ausland arbeitet, auf Dienstreisen gehen will. Haben Sie irgendwelche belastbaren Daten, inwieweit die Tatsache, dass jemand auf die Kühlkette eines Biologikums angewiesen ist, auch seine Teilhabe an der Freizeit, an seinem Leben, an seinem Arbeitsleben beeinträchtigt?

Herr Dr. Meng (Pfizer): Ja, eine wichtige Frage. Belastbare Daten, dass ich Ihnen jetzt eine Quelle nennen kann und Prozente, nicht, aber ich kann Ihnen sagen, dass persönlich an mich sehr häufig diese Fragen und Wünsche herangetragen wurden seit 2001. Seit 2000 bin ich für das Etanercept verantwortlich. Und es war immer und ist zunehmend ein Punkt geworden, da komme ich hin, die Patienten werden zum Glück immer fitter im Durchschnitt und muten sich natürlich auch Reisen zu, die vor 15, 20 Jahren noch undenkbar gewesen sind.

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

Herr Dr. Rasch (vfa): Noch einmal ganz kurz zu der Aufteilung der Patientengruppen. Herr Hecken, ich stimme Ihnen auch zu: Eine Aufteilung in sehr viele Patientengruppen sehen wir als vfa auch als kritisch an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, das habe ich nicht gesagt. Ich habe nur gesagt, dass es offenbar eine Tendenz zu möglichst vielen Subpopulationen gibt. Ob das für mich ein Ideal ist oder nicht, das habe ich nicht gesagt, weil ich ja unparteiisch bin. Das merken Sie doch, Herr Rasch, das durchzieht doch jede Anhörung, oder nicht? – Bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Das kann ich so bestätigen, dass Sie das so gesagt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber Ihre Meinung nehme ich zur Kenntnis und sage nicht, ob ich sie teile oder nicht.

Herr Rasch (VfA): Das, was ich anmerken wollte: Wir würden es sehr begrüßen, wenn man die zVT-Festlegung auf Basis der maßgeblichen Leitlinien machen würde und die maßgebliche Leitlinie, die auch den Regelfall und nicht den individuellen Patientenfall regelt, besagt, dass bei ungünstigen Prognosen nach Versagen einer DMARD -Therapie eine biologische Therapie angezeigt ist und nicht eine weitere oder dritte Therapie mit einem klassischen DMARD. Es ist klar, dass in der Versorgung intensiviertere Verläufe durchaus möglich sind; aber bei der zVT-Festlegung sollte man ja eben vom Regelfall ausgehen. Insgesamt ist es zwar eine sehr konstruktive Diskussion, das ist sehr erfreulich, aber als vfa muss ich an dieser Stelle anmerken, dass es doch relativ bedauerlich ist, dass bei der Definition der zVT und bei der Festlegung der Patientengruppen, jetzt mittlerweile bei dem zweiten Verfahren zur rheumatoiden Arthritis diese Diskussion so spät stattfindet. Diese Diskussion hätten wir eigentlich gerne vorher geführt und nicht zu späten Zeiten im Verfahren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach, wir können die noch beliebig oft führen. Wir können die zum Beispiel nächste Woche noch einmal führen, das können Sie alles haben. Ich sage manchmal: spät ist besser als gar nicht, weil wir uns ja in einem lernenden System befinden und Diskussionen, die wir heute führen, können möglicherweise auch antizipatorische Wirkungen für andere Verfahren haben. Also sage ich vor diesem Hintergrund: Ich finde das gut, dass wir das heute so ausführlich so diskutiert haben, und die Diskussion wird auch noch nicht zu Ende sein. – Herr Kekow, bitte.

Herr Prof. Dr. Kekow (DGRh): Ich wollte noch einmal Stellung nehmen zu der Frage Ausland. Gibt es da belastbare Studien? Soweit ich weiß auch nicht, aber ich habe natürlich Patienten, die irgendwo auf der Welt berufstätig sind und die sind heilfroh, wenn sie jetzt endlich einmal Tabletten haben und nicht auf diese Kühlkette angewiesen sind. Zum Beispiel MabThera bekommen sie in China nicht, auch nicht in Hongkong, das ist ein richtiges Problem, und auch in der Türkei gibt es nicht alle TNF-Blocker. Also da wären die Patienten schon zufrieden, wenn sie Alternativen hätten. Wir sind da sicherlich mit dem, was unsere Apotheken haben, äußerst verwöhnt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja gut, aber Sie haben ja eben zu recht gesagt, dass der Patient, der rheumatoide Arthritis hat, sich üblicherweise – jedenfalls der real existierende Patient außerhalb der Studienlagen – auch durch Multimorbidität auszeichnet, und dann sollten wir uns jetzt nicht über die Kühlkette erfreuen. Wir freuen uns immer, wenn man die Kühlkette nicht braucht, aber in dem Moment, wo du Insulin brauchst, dann brauchst du trotzdem den Kühlschrank und da sind wir dann bei den altersgerechten Darreichungsformen. Was nützt es mir, wenn ich das Gliptin dann für Alte in flüssiger Darreichungsform habe, aber die anderen 25 Tabletten mörsern wir dann und schlucken sie mit Wasser herunter. Das ist jetzt kein Beitrag zur Diskussion zur rheumatoiden Arthritis, aber ich möchte jetzt in eine Diskussion über das Reiseverhalten der Seniorinnen und Senioren in der Bundesrepublik Deutschland unter besonderer Berücksichtigung der Kühlkette nicht eintreten. Es ist sicherlich ein Vorteil. Je mehr es gibt, was unabhängig von solchen Dingen ist, je mehr es ist, was eben in oraler Darreichungsform, jedenfalls, solange keine Schluckbeschwerden auftreten; das kennen wir von Festbetragsgruppen. Insofern sehen Sie uns hier ja sehr häufig in sehr unterschiedlichen Konstellationen. Die Tablette, die jetzt gepriesen wird, wird uns dann als Übelstand propagiert, wo man sagt: Her mit der Spritze. Aber das ist ein Thema, das können wir, glaube ich, außen vorlassen, das ist weniger entscheidend. Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen, Diskussionsbeiträge? Sehe ich

nicht. Dann würde ich denn pharmazeutischen Unternehmer noch einmal die Möglichkeit geben, zusammenzufassen. – Frau Schmitter, bitte.

Frau Schmitter (Pfizer): Wir hoffen, dass wir Ihre offenen Fragen klären konnten. Zur Wirksamkeit und Sicherheit von Tofacitinib liegen Daten aus klinischen Studien über mehr als acht Jahre vor und aus dem Versorgungsalltag über knapp fünf Jahre. Dadurch ist das Nutzen-Risiko-Profil von Tofacitinib bekannt. Wir sind zuversichtlich, dass Sie aufgrund der Ergebnisse der ORAL STANDARD und der ORAL STRATEGY die Gleichwertigkeit von Tofacitinib mit Adalimumab bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit sehen. Für die Patienten stellen die orale Gabe, die einfache Handhabung sowie die schnelle und anhaltende Wirksamkeit von Tofacitinib Vorteile dar. Abschließend bedanken wir uns bei allen Anwesenden für die Diskussion. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Wir bedanken uns auch bei Ihnen für die Beantwortung der Fragen und für die Diskussion. Damit ist die Anhörung beendet. Wir werden das, was sich hier in den letzten anderthalb Stunden hier vollzogen hat, dann entsprechend zu würdigen haben. Diese Anhörung ist geschlossen.

Schluss der Anhörung: 15.33 Uhr