

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

## **hier: Wirkstoff Sarilumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 8. Januar 2018  
von 10.00 Uhr bis 11.14 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Hettinger  
Frau Sellenthin

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

Frau Dr. Herrmann  
Frau Dr. Oefner

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

Frau Darowski  
Frau Fink

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH**:

Herr Bahr

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

Herr Dr. Manrique  
Herr Dr. Wimmer

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

Herr Dr. Flacke  
Herr Dr. Voß

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

Frau Dr. Albrecht  
Herr Dr. Kienitz  
Frau Dr. Rosenfeld  
Herr Schinzel

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

Herr Dr. Elshoff  
Frau Schulz

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Frau Dr. Art  
Herr Dr. Wilken

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

Herr Prof. Dr. Krüger

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA am 8. Januar. Es ist noch so früh im Jahr, dass ich Ihnen allen noch ein gutes und frohes neues Jahr wünschen möchte. Ich hoffe, dass die heutige Anhörung nicht dazu beitragen wird, Ihnen die Freude für das neue Jahr jetzt schon zu nehmen, sondern dass wir in der gewohnten konstruktiven Weise miteinander ins Gespräch kommen.

Wir befinden uns heute im Stellungnahmeverfahren, frühe Nutzenbewertung. Basis des heutigen mündlichen Anhörungstermins zu Sarilumab ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. November 2017, die Ihnen bekannt ist und zu der Sie auch Stellungnahmen abgegeben haben.

Ich muss zunächst für das Protokoll wieder das leidige Prozedere erledigen und die Anwesenheit feststellen. Gemeldet sind vom pharmazeutischen Unternehmer Sanofi zum einen Frau Dr. Albrecht, Herr Dr. Kienitz, Frau Dr. Rosenfeld und Herr Schinzel – sie sind anwesend. Dann müssten Herr Dr. Hettinger und Frau Sellenthin von AbbVie da sein – ja –, weiter Frau Dr. Hermann und Frau Dr. Oefner von Bristol-Myers – ja –, dann Frau Dr. Art und Herr Dr. Wilken vom BPI – ja. Herr Professor Dr. Krüger von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie ist da; Herr Professor Dr. Schneider fehlt noch. Ferner sind Frau Darowski und Frau Fink von Lilly anwesend, dann Herr Bahr von Medac – ja –, Herr Dr. Manrique und Herr Dr. Wimmer von Novartis – ja –, weiter Herr Dr. Flacke und Herr Dr. Voß von Roche – ja –, ferner Herr Dr. Elshoff und Frau Scholz von UCB – ja. – Sitzt jemand in den hinteren Reihen, der nicht aufgerufen wurde? – Niemand. Dann stelle ich fest, dass alle außer Herrn Professor Schneider anwesend sind. – Ach so, oh Gott, ja klar. Den vfa haben wir vergessen. Dann begrüße ich auch Herrn Rasch und Herrn Werner, die wir jetzt aufnehmen. Sie gehören schon so zum Inventar, dass Sie gar nicht mehr auffallen.

(Heiterkeit)

Gegenstand des heutigen Anhörungsverfahrens ist, wie gesagt, Sarilumab. Die Dossierbewertung des IQWiG kennen Sie. Ein allgemeiner Hinweis: Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, einführend einige Worte zu der Dossierbewertung zu sagen. Dann treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Der übliche geschäftsleitende Hinweis: Wir führen Wortprotokoll; deshalb bitte jeweils Mikrofon benutzen und Namen, entsendendes Unternehmen oder Organisation nennen.

Für uns wäre heute wichtig, dass wir auf jeden Fall vor allem über drei, vier Dinge sprechen, die ich jetzt adressieren möchte: Zum einen richtet sich die Frage an die Praktiker, wie der Stellenwert von Sarilumab im Anwendungsgebiet einzuschätzen ist. Dann sind folgende Fragen ganz wichtig: Gibt es aus klinischer Sicht Kriterien zur Unterscheidung von Patienten nach Therapieziel Remission oder niedrige Krankheitsaktivität? Ist es sachgerecht, die Patientenpopulation entsprechend zu unterteilen? Das ist ja ein wesentlicher Punkt, der auch in den Stellungnahmen sehr breit abgehandelt wird. Ferner: Wie wird, insbesondere aus Sicht der Kliniker, die Validität der unterschiedlichen Instrumente zur Erhebung der Remission in der rheumatoiden Arthritis gesehen? Hier haben wir ja die drei bekannten Messinstrumente, die teilweise kontrovers diskutiert werden. Weitere Fragen, die wichtig sind: Wie wird das Sicherheitsprofil von Sarilumab eingeschätzt? Gibt es bereits weitere Daten zum Sicherheitsprofil oder zur Langzeitsicherheit? Darüber sollten wir ebenfalls zwei, drei Worte verlieren.

Das sind aber nur diejenigen Fragestellungen, die aus meiner Sicht von Relevanz sind. Sicherlich werden noch weitere Fragen gestellt werden. Zunächst aber hat der pharmazeutische Unternehmer das Wort. – Wer möchte für Sie beginnen? – Frau Dr. Rosenfeld, bitte schön.

**Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi):** Guten Morgen! Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für Ihre einleitenden Worte und die Gelegenheit, diese wesentlichen offenen Punkte in der Anhörung näher zu diskutieren. Einige Diskussionspunkte haben Sie ja bereits angesprochen, und auf einige werde ich noch zurückkommen.

Zunächst möchte ich Ihnen gerne meine Kollegen kurz vorstellen. Herr Dr. Kienitz ist der Hauptverantwortliche unseres Dossiers, Frau Dr. Albrecht ist zuständig für die Medizin, Herr Schinzel hat die statistischen Analysen maßgeblich begleitet, insbesondere die für die Nutzenbewertung durchgeführten Zusatzanalysen, und ich selbst bin Ärztin und leite den Bereich Value and Access.

Wir sprechen heute über Sarilumab, Handelsname Kevzara. Hierbei handelt es sich um einen vollständig humanen monoklonalen Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor zur Behandlung der mittelschweren bis schweren rheumatoiden Arthritis, einer chronisch entzündlichen, systemischen Autoimmunerkrankung. Ich werde mich im Folgenden auf drei Aspekte zur Nutzenbewertung von Sarilumab fokussieren und diese dann im zweiten Schritt etwas näher ausführen.

Aspekt 1: Sarilumab wird im Versorgungsalltag nur bei Patienten angewendet, die für ein Biologikum infrage kommen. Deshalb sollte das Teilanwendungsgebiet 1 in der Nutzenbewertung keine Rolle spielen.

Aspekt 2: Sarilumab hat einen Zusatznutzen von erheblichem Ausmaß, unabhängig vom Therapieziel Remission. Eine Differenzierung des Zusatznutzens ist aus unserer Sicht nicht gerechtfertigt.

Aspekt 3: Beim RAID handelt es sich um ein geeignetes krankheitsspezifisches Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität; deshalb sollte der RAID in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Ich möchte zuerst auf den ersten Punkt kommen, also den Aspekt, dass das Teilanwendungsgebiet 1 in der Nutzenbewertung keine Rolle spielen sollte. Der G-BA zieht zur Nutzenbewertung von Sarilumab drei Anwendungsgebiete heran. Das Teilanwendungsgebiet 1 umfasst dabei Patienten, die keine prognostisch ungünstigen Faktoren aufweisen und auf ein erstes konventionelles DMARD versagt haben. Für diese Patienten kommt gemäß Leitlinie nur die Behandlung mit einem zweiten alternativen konventionellen DMARD infrage. Deshalb hat der G-BA für das Teilanwendungsgebiet 1 auch konventionelle DMARDs als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Sarilumab ist aber eine therapeutische Alternative für diejenigen Patienten, die für eine Behandlung mit einem biologischen DMARD infrage kommen, also eben gerade nicht für die Patienten im Teilanwendungsgebiet 1. Auch im klinischen Alltag werden die Patienten aus Teilanwendungsgebiet 1 nicht mit einem Biologikum und somit auch nicht mit Sarilumab behandelt. Deshalb dürfte nach unserer Auffassung das Teilanwendungsgebiet 1 in der Nutzenbewertung keine Rolle spielen.

Kommen wir nun zum zweiten Aspekt, dass die Differenzierung des Zusatznutzens nicht gerechtfertigt ist. In unserem Dossier haben wir auf Basis der Studie MONARCH einen Zusatznutzen für Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab abgeleitet. Bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte Remission und niedrige Krankheitsaktivität konnten unter Sarilumab Verbesserungen von erheblichem Ausmaß erreicht werden. Dieser Einschätzung ist das IQWiG nur teilweise gefolgt. Das IQWiG nahm eine zusätzliche Aufteilung der relevanten Patientenpopulation in Abhängigkeit vom Therapieziel Remission vor. Diese Aufteilung ist vermutlich darin begründet, dass das IQWiG den DAS28 < 2,6 als Remissionskriterium nicht anerkennt und damit auch den erreichten Zusatznutzen nicht berücksichtigt.

Wir folgen der Einschätzung des IQWiG aus drei Gründen nicht: Erstens sollte das Erreichen des DAS28 < 2,6 in der Nutzenbewertung als relevantes Kriterium für eine Remission herangezogen wer-

den; denn der DAS28 stellt im deutschen Versorgungsalltag das am häufigsten eingesetzte Instrument zur Abschätzung der Krankheitsaktivität und der Remission dar. Somit spielt der DAS28 in der klinischen Praxis eine wichtige Rolle, zum einen für die Beurteilung des Therapieerfolgs und zum anderen für die weitere Therapieplanung.

Zweitens stellt aus unserer Sicht eine Aufteilung der Patientenpopulation in Abhängigkeit vom Therapieziel Remission eine artifizielle Aufteilung dar. Es sind keine prädiktiven Parameter bekannt, die es erlauben, entsprechende Patienten a priori voneinander abzugrenzen. Eine Vorhersage zu Beginn der Therapie, welche Patienten unter der Behandlung letztlich in Remission gehen und welche Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität erreichen, ist grundsätzlich erst einmal nicht möglich.

Drittens stellt das Erreichen der niedrigen Krankheitsaktivität genauso wie das Erreichen der Remission ein patientenrelevantes Therapieziel für alle Patienten in der Indikation dar. Aus diesen Gründen sollte die Differenzierung aufgehoben werden.

Abschließend möchte ich zum dritten Aspekt kommen, nämlich dazu, dass der RAID bei der Beurteilung der Lebensqualität berücksichtigt werden sollte. In der Studie MONARCH wurde neben dem generischen Instrument zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, dem SF-36, das krankheitsspezifische Instrument RAID verwendet. Sanofi hat somit die Anforderungen des G-BA erfüllt, neben einem generischen Instrument auch ein krankheitsspezifisches vorzulegen und es eben auch durchzuführen und auszuwerten. Letzteres wurde allerdings im Rahmen der Nutzenbewertung nicht anerkannt.

In der schriftlichen Stellungnahme haben wir ausführlich dargelegt, warum diese Einschätzung zurückgenommen werden sollte. Der RAID ist ein validiertes Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und wurde zusammen mit Patienten, die an rheumatoider Arthritis leiden, auf Initiative der EULAR hin entwickelt. Der Fragebogen selbst umfasst sieben Domänen der rheumatoiden Arthritis, und diese sieben Domänen decken die physischen und mentalen Aspekte der Erkrankung umfassend ab. Die Nichtberücksichtigung des RAID ist somit für uns nicht nachvollziehbar.

Zusammenfassend zeigt die Studie MONARCH die Überlegenheit von Sarilumab gegenüber Adalimumab in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität, während sich bezüglich der Sicherheit keine relevanten Unterschiede ergeben. In der Gesamtschau sehen wir weiterhin einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Patienten mit rheumatoider Arthritis, die für eine Monotherapie mit einem biologischen DMARD infrage kommen.

Wir freuen uns jetzt auf die nachfolgende Diskussion. – Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für die Einführung, Frau Dr. Rosenfeld. – Fragen, Anmerkungen? – Wer möchte? – Frau Teupen, Frau Bickel.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Wir haben noch eine Frage zu dem RAID, den Sie gerade beschrieben haben. Können Sie noch etwas dazu sagen, wieso das aus Ihrer Sicht den Aspekt der Lebensqualität doch abdeckt, im Gegensatz zur Aussage des IQWiG? Ich meine, in der Literatur wird er eher als Impact of Disease beschrieben, weniger beschrieben als Quality of Life. Vielleicht können Sie das noch einmal kurz ausführen und eventuell auch noch etwas zu den Ergebnissen und dazu sagen, wie das mit dem SF-36 akkurat, den Sie wohl genommen haben, korrespondiert.

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi):** Wie Frau Rosenfeld schon ausgeführt hat, ist der RAID letztendlich von der EULAR oder auf Betreiben der EULAR zusammen mit den Patientenorganisationen gezielt als Instrument zur Messung der Lebensqualität entwickelt worden. Wenn man sich zum Beispiel die Do-

mänen des RAID anguckt und den SF-36 danebenlegt, gibt es durchaus gewisse Ähnlichkeiten. Auch der SF-36 unterteilt sich zum Beispiel in den Physical Components Summaries Score, den PCS, und den Mental Components Summaries Scores, den MCS, die diese beiden Aspekte, die physische Beeinträchtigung und die mentale Beeinträchtigung der Lebensqualität, letztendlich abgreifen; das findet sich im RAID durchaus in gewisser Weise wieder. Er umfasst ja die Domänen Schmerz, funktionelle Einschränkung, Fatigue, körperliches und emotionales Wohlbefinden und auch Coping bzw. Situationsbewältigung. Das alles sind aus unserer Sicht Aspekte, die natürlich Lebensqualität beschreiben und umfassen. Auch im ursprünglichen Dossier haben wir bereits die Auswertung des RAID vorgelegt. Es zeigte sich sowohl bei der Änderung des RAID als auch bei dem angelegten Cut-off mit einer Verbesserung um drei Punkte ein signifikanter Vorteil.

Wir haben jetzt in der Ihnen vorliegenden Stellungnahme auch die Einzelkomponenten noch einmal ausgewertet. Auch da zeigt sich in allen Einzelkomponenten ein signifikanter Vorteil. In den Komponenten Schmerz und funktionelle Einschränkung unter Berücksichtigung des Hedges  $g$ -Kriteriums ist das nicht nur ein signifikanter, sondern auch ein klinisch relevanter Vorteil. Wie gesagt, beim RAID als Ganzes konnten wir ebenfalls einen signifikanten Vorteil zeigen. Wie gesagt, es ist für uns, wenn man das mit dem SF-36 aus den genannten Gründen nebeneinanderlegt, nicht ganz nachvollziehbar, warum angesichts dieses breiten Spektrums an Domänen, die im RAID abgebildet sind und die auch die Patienten in der Entwicklung in dieser Weise offensichtlich als wichtig benannt haben, dieses Instrument auf einmal nicht mehr ausreichend sein soll.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, dann Frau Wieseler.

**Frau Bickel:** Die Mehrzahl der Patienten kommt ja eigentlich für eine Kombinationstherapie mit MTX infrage. Sie haben hier eine direkt vergleichende Monotherapiestudie vorgelegt. Wieso haben Sie keine direkt vergleichende Kombinationsstudie vorgelegt? Wenn das den größeren Teil der Patienten umfasst, ist das ja relevant.

**Frau Dr. Albrecht (Sanofi):** Wir haben für die Zulassung natürlich ein sehr umfassendes Studienprogramm angefertigt. Wir haben insgesamt sieben Studien mit an die 3.000 Patienten angefertigt. In diesen Studienprogrammen sind selbstverständlich alle relevanten Patientenpopulationen, insbesondere natürlich alle möglichen klinischen Situationen, das heißt die Monotherapie und die Kombinationstherapie mit csDMARDs, abgebildet.

Wir sind der Meinung, dass die Studie MONARCH eine definitiv klinisch relevante Fragestellung beantwortet; denn der Anteil von Patienten, die auf eine Biologika-Monotherapie angewiesen sind, ist beträchtlich, wie wir auch im Dossier dargestellt haben. Hier konnten wir ein gutes Sicherheitsprofil und eine gute Wirksamkeit zeigen, eine Überlegenheit von Sarilumab gegenüber Adalimumab, das auch eine Monotherapiezulassung hat und sehr oft eingesetzt wird.

Die übrige große Patientenpopulation, die in Kombinationstherapie üblicherweise mit Methotrexat behandelt wird, haben wir in weiteren Studien dargestellt. Hier haben wir Daten von bis zu 2.000 Patienten. Zu nennen wäre beispielsweise die MOBILITY-Studie, die Patienten untersuchte, die unzureichend auf Methotrexat angesprochen und hier Sarilumab in Kombination mit Methotrexat erhalten haben, oder die TARGET-Studie, in die Patienten eingeschlossen wurden, die unzureichend auf TNF-Inhibitoren ansprachen und in der Kombinationstherapie mit csDMARDs behandelt wurden. Das waren Placebo-kontrollierte Studien, weswegen sie hier nicht vorgelegt wurden; aber sie haben letztendlich gezeigt, dass Sarilumab ein erwartbares Sicherheitsprofil zeigte, wie es bei einer IL-6-Rezeptor-Blockade zu erwarten ist, und dass die Wirksamkeit sehr gut war. Es war ein beträchtlicher Anteil der Patienten, die ihr relevantes Therapieziel Remission oder niedrige Krankheitsaktivität erreichten.

Dies wurde über die unterschiedlichsten Parameter, also nicht nur den DAS28, sondern auch CDAI, SDAI und andere Parameter, bestimmt.

Zu der Frage, warum wir keine Kombinationstherapie gegen einen aktiven Komparator gemacht hätten, können wir anmerken, dass wir es zumindest versucht haben. Wir hatten die Studie COMPARE in der Planung, die allerdings aufgrund von Fehlern im Studiendesign vorzeitig abgebrochen werden musste. Es gab hier keine Sicherheitsbedenken, sondern es war lediglich so, dass zu der Randomisierungsphase letztendlich zu wenig Patienten, zu wenig Non-Responder, vorhanden waren, sodass die Anzahl der Patienten nicht ausreichte, um hier eine plausible Aussage zu machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Bevor ich Frau Wieseler das Wort gebe, vielleicht noch eine Frage an Herrn Professor Krüger, weil das ja jetzt wahrscheinlich eine Rolle spielen wird; ich habe sie eingangs schon genannt: Gibt es aus klinischer Sicht Kriterien zur Unterscheidung von Patienten nach Therapieziel Remission oder niedrige Krankheitsaktivität, ist es sachgerecht, Patientenpopulationen entsprechend zu unterteilen? Wir sprechen also hier von der 2B, B1/B2, also der Monosituation. – Herr Krüger, vielleicht äußern Sie, bevor Frau Wieseler dann gleich Fragen stellt, dazu etwas aus klinischer Sicht.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh):** A priori gibt es solche Kriterien natürlich nicht. Das primäre Therapieziel ist immer die Remission. Wenn das Ganze beginnt und sich erst im Verlauf herausstellt, dass ein Patient aus verschiedensten Gründen – das kann zum Beispiel lange Krankheitsdauer mit vielen Vortherapien sein – dieses Therapieziel nicht erreichen wird, dann ist behelfsmäßig die niedrige Krankheitsaktivität das alternative Therapieziel. So ist es ja auch in allen Leitlinien im Prinzip für Patienten dargelegt, die die Remission nicht mehr erreichen. Aber von vornherein kann man das nicht differenzieren.

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

**Frau Dr. Wieseler:** Ich möchte zunächst noch einmal zum RAID diskutieren, würde dann aber auch gern noch einmal auf diese Unterscheidungsmöglichkeiten der Patientenpopulation zurückkommen. Aber vielleicht zunächst noch einmal zu diesem Fragebogen.

Sie stellen diesen Fragebogen als Instrument zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird allgemein als der Einfluss der Erkrankung oder der Behandlung auf das physische, psychische und soziale Wohlbefinden des Patienten definiert. Hier genau liegt das Problem: Der Fragebogen bildet nämlich diese drei Komponenten nicht vollständig ab; es fehlt insbesondere die soziale Komponente. Das ist auch in den Patientenbefragungen seitens der Patienten bemängelt worden. In der Studie zur Inhaltsvalidierung des Fragebogens haben die Patienten explizit darauf hingewiesen, dass diese Komponente fehlt. Aus diesem Grund bildet der Fragebogen für uns nicht die gesundheitsbezogene Lebensqualität ab.

Ein weiteres Problem des Fragebogens ist, dass so komplexe Konstrukte wie emotionales und physisches Wohlbefinden mit einer einzelnen Frage abgebildet werden. Auch ein solches Vorgehen, diese komplexen Konstrukte mit einer Frage abzubilden, ist eigentlich nicht State of the Art. Auch hier weisen die Patienten darauf hin, dass dies dazu führt, dass es zu Verständnisschwierigkeiten mit diesen Fragebogen kommt. Aus all diesen Gründen denken wir, das ist kein Instrument, das geeignet ist, die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden.

Wenn wir uns anschauen, was anschließend übrig bleibt, dann haben Sie eine Reihe wiederum von einzelnen Items. Sie fragen zum Beispiel Funktionsfähigkeit mit einer einzelnen Frage ab. Da denken

wir, dass der HAQ, den Sie auch in Ihrer Studie eingeschlossen haben und den wir für die Bewertung ebenfalls heranziehen, viel besser geeignet ist, den Einfluss der Medikation auf Funktionsfähigkeit zu messen. Schmerz wird im RAID abgefragt; das haben wir auch als Einzelendpunkt darin. Fatigue wird mit einer einzelnen Frage abgefragt; dies halten wir mit dem Fatigue-Fragebogen, den wir eingeschlossen haben, für besser abgebildet.

Also lange Rede, kurzer Sinn: Wir sehen keinen Gewinn in diesem Instrument im Vergleich zu dem, was wir haben. Als Instrument zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der Fragebogen nicht geeignet.

Dann vielleicht noch einmal zu der Frage, ob man die Patientenpopulation in eine solche mit dem Therapieziel Remission und eine mit dem Therapieziel niedrige Krankheitsaktivität unterscheiden kann. – Herr Krüger, Sie haben ganz richtig darauf hingewiesen, dass grundsätzlich erst einmal das Therapieziel für alle Patienten die Remission ist. Das ist ja etwas, was angestrebt wird. Die Diskussion in den letzten Jahren in den Fachgesellschaften hat ja auch zu Remissionskriterien geführt, die sicherstellen sollen, dass es nicht mehr zu einem funktionellen Schaden im Gelenk kommt. Das ist die Abgrenzung der neuen Remissionskriterien zu diesem alten Remissionskriterium DAS28 < 2,6.

Ich verstehe die Diskussion in der Literatur der Fachgesellschaften so, dass die Daten gezeigt haben, dass Patienten, die DAS28 < 2,6 erreichen, immer noch Gelenkschäden davontragen und dass man deshalb diese neuen Remissionskriterien entwickelt hat, um eben sicherzustellen, dass ein Zustand erreicht wird, in dem die Gelenke nicht mehr geschädigt werden. Deshalb haben wir diese neuen Remissionskriterien für die Beurteilung der Remission herangezogen und andere Cut-offs zum Beispiel beim DAS28 für die niedrige Krankheitsaktivität.

Auf die Frage, für welchen Patienten das denn ein Therapieziel sei, haben Sie gesagt, primär sei es für jeden ein Therapieziel. Dieses Kriterium kann auf der anderen Seite aufgrund der Komponenten, die es enthält, nur von Patienten erreicht werden, die per se noch keine schwere Krankheitsaktivität haben. Wenn ein Patient zum Beispiel schon eine Funktionseinschränkung hat, dann kann er die Remission nach diesem neuen Kriterium nicht mehr erreichen, weil es das Kriterium beinhaltet, dass so gut wie keine Funktionseinschränkung vorhanden ist. Das ist im Grunde genommen der Faktor, der das Erreichen dieser Remission beschränkt. Aus diesem Grund denke ich: Als Therapieziel kann es erst einmal für alle Patienten definiert werden; erreichbar ist es nur für diejenigen, die noch keine weitgehenden Erkrankungszeichen zeigen.

Wir haben diese Frage auch in der Anhörung zum Berichtsplan des anderen Auftrags zur rheumatoiden Arthritis diskutiert, den wir gerade bearbeiten. In dieser Diskussion haben zum Beispiel Herr Schneider und Frau Zink darauf hingewiesen, dass Remission eben primär für Patienten erreichbar ist, die früh in der Erkrankung sind und die eben noch keine manifesten Gelenkschäden haben. Ich würde also versuchen, die Definition dieser Patientengruppe auf die Erreichbarkeit von Remission zu beziehen, nicht aber darauf, dass ich wissen muss, welcher Patient Remission erreichen wird. Es geht ja um das Ziel und nicht um das Wissen, dass diese Patienten tatsächlich Remission erreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? –Ja, bitte, fangen Sie an.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh):** Zunächst einmal muss man sagen: Das ideale Messkriterium für die Remission gibt es noch nicht. Darin sind wir uns wohl alle einig. Der SDAI und der CDAI sind in einer Hinsicht nur ein Fortschritt, weil diese Gewichtung der Faktoren wegfällt; aber es werden natürlich genau die gleichen Einzelkomponenten herangezogen, mit all den Fehlermöglichkeiten, die es gibt, wie zum Beispiel Beurteilung durch den Patienten, der sich dann nicht auf die Krankheit konzentriert.



Deswegen gelten SDAI und CDAI nur als ein sehr begrenzter Fortschritt. Die Boolean-Kriterien wären ein solcher Fortschritt, sind aber im Grunde genommen nur von ganz wenigen Patienten erreichbar.

Das heißt, das ist ein Kriterium, an dem man sich im Alltag die Zähne ausbeißt und bei dessen Verwendung dann Remissionsquoten von 5 oder 10 Prozent herauskommen; das ist das eine. Das Zweite ist natürlich auch, dass im Versorgungsalltag in Deutschland nach wie vor ausschließlich der DAS28 herangezogen wird. Man kann schon froh darüber sein, dass er wenigstens regelmäßig vom Rheumatologen bestimmt wird. Es sind natürlich immer die berühmten Beispiele, DAS unter 2,6 und ein Patient, der noch sechs geschwollene Gelenke hat; aber das sind natürlich Ausnahmebeispiele. In der Regel bildet die Remission mit dem DAS28 für die Mehrheit der Patienten ab, und das sieht man ja auch in all den Studien daran, dass bei solchen Patienten kaum noch eine radiologische Progression stattfindet. In der Regel bildet sich also tatsächlich ab, dass der Patient sich in einer Remission befindet. Wie viel besser SDAI und CDAI sind, ist nicht evidenzbasiert gezeigt, so muss man sagen.

**Frau Dr. Wieseler:** Wir beziehen uns da auf diverse Arbeiten von Smolen et al., die eigentlich sehr klar beschreiben, dass eben die Restkrankheitsaktivität, die mit dem DAS < 2,6 verbunden ist, tatsächlich noch zu einem fortschreitenden Gelenkschaden führt. Da sind ja diese Korrelationen zwischen diesen Ausprägungen des DAS und dem Fortschreiten des Gelenkschadens gemacht worden. Mein Verständnis der Literatur war so, dass man versucht, mit den neuen Remissionskriterien einen Zustand zu beschreiben, der eben tatsächlich dahin führt, für diejenigen Patienten, die diesen Zustand erreichen, besser sicherzustellen, dass es nicht zu fortschreitenden Gelenkschäden kommt.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh):** Für einen gewissen Anteil an Patienten stimmt das tatsächlich; aber er ist, wie gesagt, nicht sehr groß. Man muss das Ganze auch ein wenig historisch sehen. Wir sehen ja allgemein eine Entwicklung, bei der die radiologische Progression eine immer geringere Rolle spielt, auch deshalb, weil die Patienten beispielsweise früher diagnostiziert und früher therapiert werden. Die Berechnungen, die auch die Arbeitsgruppe in Wien, die ich sehr gut kenne, vorgenommen hat, bezogen sich natürlich noch auf Patienten aus Studien, die eine Krankheitsdauer von um die zehn Jahre hatten, also im Prinzip die Realität, wie wir sie jetzt haben wollen, nicht mehr abbilden. Insofern würde ich in der heutigen Zeit keinen großen Unterschied zwischen dem DAS28 und dem, was damit erreicht wird, und zumindest dem SDAI und dem CDAI – lassen wir die Boolean-Kriterien, die ja extrem streng sind, einmal beiseite – bei den heutigen Patienten sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Niemann, Frau Bickel.

**Herr Dr. Niemann:** Die Interleukin-6-Inhibitoren interferieren ja mit der akuten-Phase-Reaktion. Insofern ist die Frage: Wäre möglicherweise der CDAI dann in diesem Fall geeigneter, weil er den CRP-Wert und ESR auch nicht berücksichtigt?

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

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh):** Zunächst einmal muss man natürlich Folgendes sagen: Der auf CRP basierende DAS28 sollte nicht herangezogen werden, das ist klar; denn das CRP wird unter der Therapie praktisch eliminiert. Mit dem DAS, auf die Blutsenkungsgeschwindigkeit bezogen, sieht es etwas anders aus. Da zeigen eigentlich die Untersuchungen – ihn sollte man dann tatsächlich heranziehen –, dass der Einfluss nicht so groß ist, wie dies beim C-reaktiven Protein der Fall ist. Man darf nicht vergessen, auch bei den anderen Wirkprinzipien, also zum Beispiel TNF-alpha-Hemmung, wird natürlich auch ein Einfluss auf CRP und PSG ausgeübt. Sie beeinflussen insofern einen Parameter, der diese Größen beinhaltet, ebenfalls mit, und hier geht es ja um einen Vergleich.

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

**Frau Bickel:** Ich habe auch noch eine Frage an Herrn Professor Krüger. Wie erklären Sie sich denn, dass die EULAR-Arbeitsgruppe den DAS28 < 2,6 nicht mehr als ausreichend plausibel für die Remission ansieht? Sie sprechen ja für diesen DAS; aber die EULAR-Arbeitsgruppe sieht es ja nicht so an.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh):** Ich spreche nur indirekt für den DAS; denn ich habe vorher schon gesagt: Den idealen Parameter für die Remission – darüber sind wir alle nicht glücklich – gibt es bisher nicht. Natürlich hat der DAS28 erhebliche Schwächen. Aber eine Schwäche, dass beispielsweise das Fußskelett nicht bewertet wird, haben der CDAI und der SDAI natürlich genauso, weil sie die gleichen 28 Gelenke ansprechen. Eine offizielle Erklärung habe ich dafür nicht, eine inoffizielle schon; aber das sage ich hier nicht. Das hängt mit dem Erstautor zusammen, der den CDAI und den SDAI mit seiner Arbeitsgruppe erfunden hat. Wie gesagt, wenn Sie die EULAR-Empfehlungen genau durchsehen, dann werden Sie an der Stelle sehen, dass es wirklich eine evidenzbasierte Erklärung eben für diesen Entschluss nicht gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich vermerke im Protokoll meine Befriedigung darüber, dass die medizinische Wissenschaft offensichtlich wirklich eine rationale, vernunftgeprägte und nur am Ergebnis orientierte Wissenschaft ist und überhaupt nichts mit persönlichen Animositäten oder sonstigen Dingen zu tun hat. – Das schreiben wir einmal mit hinein.

(Herr Prof. Dr. Krüger [DGRh]: Stimmt!)

Ich wollte wenigstens einen Konsens hier herbeiführen. Als Jurist hat man da immer ein relativ schlechtes Gefühl, weil da jeder einfach schreibt, um etwas zu schreiben, und dann versucht, sich hochzupushen. Aber das ist natürlich bei Naturwissenschaften und bei der Medizin völlig anders. – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Mich treibt wirklich noch einmal diese Unterscheidung des IQWiG zwischen den Patienten mit potenziellen Therapien zur Remission einerseits und denjenigen andererseits um, bei denen die Remission kein Therapieziel mehr darstellt. Wenn ich es eben richtig verstanden habe, ist eine Remission nur erreichbar, wenn wirklich noch keine namhaften Gelenkerosionen erreicht worden sind. Wenn die Patienten auf eine Biologika-Therapie umgestellt werden, wie würden Sie das denn einschätzen? Haben die dann nicht schon eine Gelenkerosion, weil man in dem Moment eskaliert? Gibt es eigentlich unter den Patienten, die eine Biologika-Therapie benötigen, überhaupt noch viele Patienten, die eine Remission erreichen können?

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh):** Ja, das sieht man an den entsprechenden Untersuchungen. Das hat damit zu tun, dass wir heute die Therapie insgesamt sehr viel früher beginnen, nachdem wir die Diagnose gestellt haben, und dass das Entstehen von Erosionen außer bei einer ganz kleinen Klientel von Patienten natürlich Zeit benötigt. Das heißt, wir versuchen mit unserem therapeutischen Vorgehen, das ja dem Treat-to-Target-Prinzip folgt, ein äußerst wichtiges Therapieziel umzusetzen – die Remissionskriterien sind im Prinzip ja nur Zahlen –, das dahintersteht: Wir versuchen zu verhindern, dass der Patient irgendwelche strukturelle Schäden bekommt. Im Prinzip sollte der Röntgenstatus, den man ja heute nicht mehr so häufig macht, weil er eben immer intakt ist, beim heutigen Patienten, der heute diagnostiziert wird und bei dem alles so läuft, wie wir uns das vorstellen, dem Ziel genügen, dass dieser Status auch nach zehn Jahren kaum irgendwelche Spuren zeigt. Von diesen Spuren ist es noch einmal ein weiterer Schritt zu der Frage, was das für den Patienten bedeutet. Selbst drei Erosionen, die man irgendwo feststellt, schlagen sich beim Patienten nicht nieder. Da müssen schon deutliche Schäden aufgetreten sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Anmerkungen? – Herr Schinzel.

**Herr Schinzel (Sanofi):** Ich möchte zwei Anmerkungen machen. Erstens sehen wir bezüglich dieser verschiedenen Remissionskriterien einen deutlichen Vorteil von Sarilumab, auch bezüglich des CDAI und des SDAI etwa in derselben Größenordnung. Die relativen Risiken sind in dem Bereich 3,4 bis 4,4. Dadurch, dass aber die Kriterien für CDAI und SDAI offensichtlich strenger sind, wird das von einem geringeren Anteil von Patienten in den beiden Behandlungsgruppen erreicht, sodass in diesen Gruppen keine Signifikanz mehr zu erreichen ist. Aber den Effekt, die Tendenz, sehen wir auch bezüglich der anderen beiden Remissionskriterien.

Außerdem noch ein Aspekt zu der Unterteilung der Patienten nach dem Therapieziel Remission oder niedrige Krankheitsaktivität: Wir möchten zu bedenken geben, dass das IQWiG selber in seinen allgemeinen Methoden schreibt, dass im Grunde genommen Kriterien zur Einteilung der Patienten, die nicht zur Baseline festgestellt oder erhoben werden können, sich nicht als verlässliche Subgruppeneinteilung eignen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Aus unserer Sicht ist das zu Baseline feststellbar, weil zu Baseline festgestellt werden kann, wie eingeschränkt der Patient bereits ist, also auch, ob dieser Zustand, den Herr Krüger beschreibt, bei dem es nicht zu Funktionseinschränkungen kommt, für den betreffenden Patienten ein Ziel sein kann, weil er noch keine Funktionseinschränkungen hat, oder auch nicht, also im Grunde genommen, ob als Therapieziel das Fortschreiten der Erkrankung hin zu einer Funktionseinschränkung verhindert werden kann oder auch nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Schinzel.

**Herr Schinzel (Sanofi):** Mich würde einmal interessieren, inwieweit die hier anwesenden Kliniker der Meinung sind, dass sie bei einem Patienten aufgrund der Befunde, wenn sie ihn in eine solche Studie einschließen würden, entscheiden können, ob der Patient in der Lage ist, Remission zu erreichen oder nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also, ich lasse die Frage an die Kliniker ausnahmsweise einmal zu; denn normalerweise sind Sie nicht hier, um Fragen zu stellen, sondern Fragen gestellt zu bekommen. Aber da es von allgemeinem Interesse ist – Herr Professor Krüger, bitte schön. Tun Sie einfach so, als wäre die Frage von hier aus gestellt worden. – Das war das, was Frau Bickel fragen wollte; dann ist das schon redundant.

(Frau Bickel: Das war genau die Frage!)

Dann kommt Frau Groß. – Ich habe es jetzt nicht gesehen. PatV? – Okay. – Bitte schön, Herr Professor Krüger.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh):** Man kann Wahrscheinlichkeiten angeben, natürlich. Man kann auf keinen Fall sicher sagen: Das wird ein Patient sein, der nur die niedrige Krankheitsaktivität erreicht. Aber man kann es mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit abschätzen, wenn man das, was Frau Wieseler sagt, einbezieht, sozusagen das Negativbeispiel: Ein Patient beginnt erst nach zwei Jahren mit einer gezielten Therapie, was wir leider immer noch relativ häufig erleben, und kommt mit hohen Entzündungszeichen und bereits bestehenden Funktionseinschränkungen. In einem solchen Fall wird

man natürlich erwarten können, dass er die Remission nicht erreichen wird. Insofern kann man es mit Wahrscheinlichkeit sagen, aber man kann es nicht zu Beginn definitiv sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, Ihre Frage ist erledigt? – Dann Frau Groß.

**Frau Groß:** Ich habe noch eine Frage an Herrn Professor Krüger bezüglich der Darstellung des pharmazeutischen Unternehmers, dass die Patienten der Fragestellung 1 für eine Therapie mit biologischen DMARDs nicht infrage kommen. Teilen Sie diese Einschätzung? Sie haben ja vorhin auch dargestellt, dass es sehr wohl Patienten gibt, die für eine Therapie mit biologischen DMARDs infrage kommen, bei denen die Gelenkdestruktion noch nicht so weit vorangeschritten ist. Das hat ja auch mit dieser Patientengruppe der Fragestellung 1 zu tun. Welche Rolle spielt diese Patientengruppe im klinischen Alltag? Das würde mich interessieren.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh):** Wenn man zunächst einmal den Leitlinien folgt, so ist da ganz klar gesagt: Patienten, die nicht durch eine exzessiv hohe Krankheitsaktivität und schlechte Prognoseerwartung auffallen, sollten in jedem Fall zwei konventionelle DMARD-Therapien bekommen, bevor zu einem Biologikum gegriffen wird. Insofern ist es richtig, dass bei Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren die zweite konventionelle DMARD-Therapie eigentlich obligatorisch sein sollte, und in der Realität – das sehen wir in den Auswertungen aus dem RABBIT-Register und aus der Kerndokumentation – ist es definitiv so. Da haben wir eher noch Defizite bei der Umsetzung der Leitlinien. Es wird kaum ein Patient schon an zweiter Stelle mit einem Biologikum behandelt; der Anteil liegt bei ungefähr 3 Prozent. Daran sieht man schon: Die Leitlinien werden sozusagen zu 200 Prozent umgesetzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, danke schön, wobei wir hier natürlich vor der entscheidenden Frage stehen. Was ist jetzt Zulassungstext und was ist Versorgungsrealität? Das ist ja manchmal so ein kleines Problem.

Noch eine Nachfrage zu dem, was Sie eben sagten, Herr Professor. Kann man irgendwie aus der Versorgungspraxis quantifizieren, wie die Prozentanteile zwischen dieser B1er-Population und der B2er-Population sind? Also, wie viel Prozent der Patienten erlebt man so im Versorgungsalltag, bei denen man sagt, sie haben jetzt so lange gewartet, dass man da keine Remission mehr erreichen kann? Sind das 10 Prozent, sind das 20 Prozent, sind das 50 Prozent, was unwahrscheinlich ist? Aber es geht darum, dass wir das für die Nutzenbewertung ein Stück weit quantifizieren können.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh):** Der Prozentsatz würde theoretisch wahrscheinlich, wenn alles optimal für die Patienten läuft, etwa bei 20 Prozent liegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. Danke schön. – Dann noch einmal eine Nachfrage, bevor ich Herrn Mayer das Wort gebe. – Ja, Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Darf ich noch einmal nachfragen: 20 Prozent wofür, für die Remission oder für die geringe Krankheitsaktivität?

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

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh):** Nein. Wenn wir davon ausgehen, es läuft alles optimal, also frühe Diagnosestellung, früher Therapiebeginn, dann werden trotzdem etwa 20 Prozent eine niedrige Krankheitsaktivität, aber keine Remission erreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. Also, 20 Prozent haben es verschlafen.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh):** Es gibt auch Studien, die das zeigen: Bei optimaler, ultrafrüher Behandlung, so wie es in der Leitlinie steht, kann man bei 70 Prozent tatsächlich Remissionen erreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ja, okay. Also kann man so 20, 30 Prozent sagen, so in der Kante. Okay.

Dann noch eine zweite Frage, bevor Herr Mayer das Wort bekommt, an den pU: Ich hatte eingangs gefragt, weil das für die Quantifizierung des Zusatznutzens ebenfalls sehr wichtig ist, wie es mit den Langzeitdaten aussieht. Das ist immer sehr wichtig, obwohl wir es hierbei nicht mit einem neuen Wirkprinzip zu tun haben, sondern mit einem IL-6-Antagonisten. Aber trotzdem ist Folgendes für uns ganz wichtig: Wie sieht es mit dem Sicherheitsprofil und mit Langzeitsicherheitsdaten aus? Können Sie uns da irgendeinen Anhaltspunkt geben, damit wir das auch abgehakt haben? Ansonsten geht das nachher beim Herauslaufen eben verloren. – Bitte schön, Frau Albrecht.

**Frau Dr. Albrecht (Sanofi):** Wir haben natürlich das Sicherheitsprofil in der Population zur Bewertung der Langzeitsicherheit beobachtet. Diese Population umfasste insgesamt 2.887 Patienten, und es zeigte sich, dass das Sicherheitsprofil, das wir hier in den Placebo-kontrollierten Studien oder natürlich auch in der Monotherapie studie beobachtet haben, im Wesentlichen konsistent ist und dass es keine Zunahme von unerwünschten Ereignissen oder Zunahme von Infektionen einschließlich schwerwiegender Infektionen gibt. Im Speziellen wurde hierfür die EXTEND-Studie herangezogen, was die Studie zur Beobachtung der Langzeitsicherheit und Langzeitwirksamkeit war, ebenso die MONARCH Open-Label-Extension Phase 3. Das sind beides Studien, die noch laufen. Der finale Clinical Study Report wird für 2021 erwartet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** 2021. – Okay, danke schön. – Herr Mayer jetzt bitte und dann Herr Niemann.

**Herr Dr. Mayer:** Ich habe zunächst noch ganz kurz eine Frage zu dieser Differenzierung von niedriger Krankheitsaktivität bzw. Remissionserreichbarkeit. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, Herr Professor Krüger, sagen Sie ja, dass diese Wiener Arbeitsgruppe, die sozusagen diesen DAS < 2,6 als nur für die niedrige Krankheitsaktivität zu erreichen gesetzt hat, dies basierend auf alten Therapieprinzipien geäußert hat, als man zu lange praktisch unzureichend therapiert hat. Hat sich dahin gehend dann sozusagen auch die Eskalation oder die Optimierung von der Schwelle her nach unten gesetzt? Man kann ja praktisch erst Schwellungen haben, Schmerzen haben, und dann kommen die Funktionseinschränkungen und irgendwann die radiologischen Zeichen. Insofern würde ich jetzt davon ausgehen, dass man einen Patienten sozusagen schon früher bei Schwellungen bzw. bei Schmerzen eskaliert und die Funktionseinschränkung vielleicht noch gar nicht so zum Tragen kommt. Anderenfalls habe ich noch immer nicht ganz verstanden, was Frau Wieseler's Standpunkt im Kontrast zu Ihrem ist. Wenn sie sagt, Funktionseinschränkungen sind praktisch schon ein Ausdruck von nicht mehr reversiblen Vorgängen im Gelenk und deswegen a priori sozusagen auch bei Baseline erhebbar, dann würden Sie sagen: Es kommt heutzutage gar nicht mehr so häufig zu Funktionseinschränkungen, sondern eher schon bei Schmerzen und Schwellungen würde man eskalieren, wodurch auch später eine radiologische Progression nicht so sichtbar werden würde. Oder habe ich das falsch verstanden?

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh):** Zunächst einmal muss man sagen: Es gibt zwei verschiedene Gründe für Funktionseinschränkungen. Das Erste ist die hochakute Entzündung, wobei allein schon der Schmerz dafür sorgt, dass die Funktion behindert ist, und das Zweite sind entstandene Schäden; das muss man voneinander unterscheiden. Ansonsten wäre es ja gar nicht vorstellbar, dass sich der Wert beim Health Assessment Questionnaire in Studien bei Patienten bessert, die bereits, wie es bei den meisten Studien ja noch der Fall ist, eine Krankheitsdauer von acht, neun Jahren haben. Es ist schon noch einiges am Funktionsstatus in jedem Fall zu verbessern, nämlich all das, was mit Entzündung zu tun hat.

Sie haben Recht, heute ist auch eines der Therapieziele, dass der Patient praktisch nicht funktions-eingeschränkt sein sollte, und zwar auf Jahrzehnte, wenn alles gut läuft. Das hängt damit zusammen, dass eben diese strukturellen Veränderungen, die irreversibel sind, noch nicht eingetreten sind, und dass diejenigen Funktionseinschränkungen, die am Anfang der Krankheit massiv vorhanden sind, durch die komplette Beherrschung der Entzündung eben wieder rückgängig gemacht werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Ist es dann im Vorfeld erhebbar, ob eine Funktionseinschränkung wahrscheinlich relativ schnell anspricht, wenn sie nur aufgrund von Schwellungen oder Schmerzen verursacht ist, oder eben – normalerweise ist es so, würde ich sagen – nicht so schnell auf die Therapie anspricht, wenn es eben schon um strukturelle Veränderungen geht, die die Funktionseinschränkung verursacht haben? Würde man aufgrund der Ansprechmöglichkeit in der akuten Situation eine Differenzierung vornehmen können?

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh):** Wir reden natürlich von zwei verschiedenen Patientengruppen. Bei der Patientengruppe, bei der früh die Diagnose gestellt und behandelt wird, gehen wir davon aus, dass es nicht zu einer bleibenden Funktionseinschränkung kommt, während man bei derjenigen Patientengruppe, die zehn Jahre Krankheitsdauer hat und hinsichtlich derer auch in Studien gezeigt worden ist, dass es eine Korrelation zwischen radiologischen Schäden und Funktionseinschränkung gibt, erwarten wird, dass tatsächlich das, was Sie vorhin gesagt haben, eben eintritt. Da kann man nicht mehr allzu viel erreichen.

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

**Herr Dr. Niemann:** Noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zur relevanten Teilpopulation aus der MONARCH-Studie: Wie wurde die Methotrexat-Unverträglichkeit oder Nichtgeeignetheit operationalisiert, und wurde dafür stratifiziert?

**Frau Dr. Albrecht (Sanofi):** Zur Beurteilung, dass ein Patient in dieser Studie für die Monotherapie aufgrund von MTX-Intoleranz infrage kommt, gab es keine formalen, festgesetzten Kriterien. Vielmehr war es so, dass die Therapieentscheidung hier dem Arzt überlassen wurde. Das heißt, der Arzt hatte entsprechend den Patienten mit dem gesamten klinischen Bild vor sich und traf gemäß seiner klinischen Erfahrung die Entscheidung, dass es sich hier um eine MTX-Intoleranz handelt oder nicht, und stufte die Patienten dementsprechend ein. Das entspricht auch dem Vorgehen in der klinischen Routine.

**Herr Dr. Niemann:** Ja, vielleicht dazu gleich die Nachfrage an den Kliniker, an Herrn Professor Dr. Krüger, wie Sie das einschätzen, wann eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder wie das beurteilt wird.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh):** Das ist natürlich ein sehr stark vom Patienten abhängiges Kriterium. Das heißt ja nicht, dass irgendetwas Lebensbedrohliches aufgetreten ist, sondern dass der Patient sagt, ich vertrage es nicht, zum Beispiel Übelkeit. Das, was Frau Albrecht gesagt hat, ist also richtig: Es ist sozusagen eine subjektive Entscheidung. Es ist natürlich dann eine objektive Entscheidung, wenn es zum Beispiel zu einem dramatischen Leberwertanstieg gekommen ist. Da ist es klar, dass der Arzt die Entscheidung trifft; aber meistens ist es so, dass die Intention Unverträglichkeit vom Patienten ausgeht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Niemann.

**Herr Dr. Niemann:** Noch eine Nachfrage. Wie ist dann zu beurteilen, dass die Patienten im Vorfeld eine Therapie mit Methotrexat mit einer Dauer von 45 bis 50 Monaten hatten? Ist es normal, dass dann trotzdem noch eine mit Methotrexat-Unverträglichkeit auftreten kann?

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh):** Ich glaube nicht, dass das bei all den Patienten – – Das ist ja ein Durchschnittswert, der ermittelt worden ist. Das heißt, da war auch eine ganze Menge Patienten dabei, die die Therapie deutlich kürzer hatten. Natürlich kann es auch nach drei Jahren MTX-Therapie zu Nebenwirkungen kommen; manche entwickeln sich erst im Laufe der Zeit. Gerade so etwas wie die eben genannte Übelkeit oder Widerwillen gegen die Therapie, was ja auch ein wenig im psychologischen Bereich liegt, sind Dinge, die nicht unbedingt am Anfang auftreten, sondern etwas, das im Laufe der Zeit auftritt, natürlich mit einer langsam abnehmenden Häufigkeit; das ist klar.

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

**Herr Dr. Hälbig:** Wir haben immer noch nicht ganz verstanden, ob und wenn ja wie es möglich sein soll, zwischen Patienten zu differenzieren, die eine Remission erreichen können oder nicht. Die Funktionseinschränkungen spielen hierbei eine zentrale Rolle. Wir haben gehört, dass die Funktionseinschränkung unterschiedliche ätiologische Hintergründe haben kann, die zu differenzieren nicht ganz leicht ist.

Wir haben in diesem Zusammenhang an Frau Wieseler noch eine Frage: Wie würde man denn, wenn die Unterscheidung zwischen solchen Patienten, die in Remission gehen können, und solchen, die das nicht können, vorgenommen und hier relevant werden soll, bei Baseline bzw. bei Einschluss der Patienten differenzieren können? Durch die Scores, die jetzt hier diskutiert wurden, scheint uns das ja schwer möglich zu sein. Wie könnte man das machen? Aus biologischer, aus medizinischer Sicht scheint uns diese Unterscheidung sinnvoll. Die Frage ist ja nur: Wie können wir sie nutzen und in der klinischen Situation bzw. in der Studie zu Baseline anwenden, um diese Unterscheidung dann in Form einer Gruppeneinteilung vornehmen zu können?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Da kann ich mich auf die Diskussion beziehen, die wir, wie gesagt, im Umfeld der Antirheumatikabewertung im IQWiG geführt haben, wobei die Kliniker einfach beschrieben haben, wie Herr Krüger jetzt auch beschrieben hat, dass die Patienten, die heute mit einer Rheumatherapie beginnen, eben sehr früh am Anfang der Erkrankung stehen und deshalb noch keine fortgeschrittenen funktionellen Schäden haben, sodass man heute im Grunde genommen für einen Großteil der Patienten davon ausgeht, dass Remission ein Therapieziel sein kann. Außer diesem Zeitpunkt seit Diagnose würde ich mir jetzt so ganz naiv vorstellen, dass man diese funktionelle Einschränkung, die eben

nicht aufgrund einer Entzündung besteht, sondern die sich darauf begründet, dass Gelenke schon beschädigt sind, auch zum Beispiel radiologisch feststellen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Reicht das?

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh):** Ja, bei Patienten mit langer Krankheitsdauer ist das so. Wie ich schon gesagt habe, besteht auch tatsächlich eine Korrelation zwischen dem radiologischen und dem funktionellen Status.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Hälbig?

**Herr Dr. Hälbig:** Okay. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Noch einmal eine Nachfrage von Herrn Niemann, dann kommt endlich Herr Rasch. – Jetzt zuerst noch einmal Herr Niemann.

**Herr Dr. Niemann:** Eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zu den Dosierungen in der MONARCH-Studie: Laut Fachinformation ist ja eine Dosisreduktion von Sarilumab in bestimmten Situationen erforderlich, zum Beispiel bei Vorliegen einer Neutropenie. Warum war in der Studie keine Dosisreduktion möglich? Bei wie vielen Patienten in der Studie lagen Kriterien zur Dosisreduktion vor? Die letzte Frage dazu: Warum war eine Verkürzung des Dosierungsintervalls von Adalimumab erst ab Woche 16 möglich und nicht zum Beispiel bereits ab Woche 12?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das vom pU? – Großes Gedränge. – Frau Albrecht, Sie hat es getroffen.

**Frau Dr. Albrecht (Sanofi):** Ich kann es mal versuchen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das sind dann immer die schönen Fragen.

**Frau Dr. Albrecht (Sanofi):** Das ist tatsächlich richtig; in der MONARCH-Studie wurde nur die 200-mg-Dosis angewendet. Wir haben natürlich, wie eben bereits gesagt, ein umfassendes Studienprogramm und haben in den übrigen Studien stets beide Dosierungen in den unterschiedlichen Armen gehabt, das heißt sowohl die 200- als auch die 150-mg-Dosierung.

Im Speziellen wurde die Praktikabilität der Dosisreduktion in der Studie EXTEND untersucht, wobei die Patienten zunächst alle auf Sarilumab 200 mg eingestellt wurden und im Falle der von Ihnen erwähnten Laborwertveränderung, zum Beispiel Neutropenie oder Erhöhung von Leberenzymwerten, die Chance hatten, sozusagen die Therapie kurz zu unterbrechen, bis sich die Werte normalisieren, und dann auf die niedrigere Dosierung von 150 mg überzugehen. Es gibt in der Interimsanalyse von 2016 auch Daten dazu. Da zeigte sich, dass die Dosisreduktion in 17 Prozent der Fälle stattfindet. Am häufigsten hatten die Patienten Neutropenie; dies war in 10 Prozent der Fälle so. Es zeigte sich zu dem Zeitpunkt der Auswertung, dass circa 80 Prozent auch nach Dosisreduktion noch auf dieser Therapie waren, und zwar über einen mittleren Zeitraum von über zwei Jahren, und dass sich die Laborwertveränderung normalisierte, zum Beispiel die Neutropenie oder auch die Erhöhung von Leberenzymwerten, die Wirksamkeit jedoch beibehalten werden konnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nicht komplett beantwortet. – Nachfrage Herr Niemann.



**Herr Dr. Niemann:** Zum einen folgende Nachfrage: Bei wie vielen Patienten in Ihrer MONARCH-Studie lagen Kriterien vor, die eigentlich laut Zulassung zu einer Dosisreduktion hätten führen müssen? Zum anderen noch einmal zum Dosierintervall von Adalimumab: Warum war das erst ab Woche 16 möglich, auf die Dosierung einmal wöchentlich umzustellen?

**Frau Dr. Albrecht (Sanofi):** Bei der Studie MONARCH gab es beispielsweise einen Patienten, der eine Grad-4-Neutropenie hatte. Bei ihm wurde die Therapie letztendlich abgebrochen. Ich muss tatsächlich gestehen, dass ich jetzt die Zahlen nicht genau im Kopf habe; selbstverständlich kann ich die diesbezügliche Information nachholen und nachliefern. Meines Wissens betrifft die zweite Frage nach der unterschiedlichen Dosierung für Adalimumab ein herkömmliches Vorgehen, wie die Studien design werden. Da sehen wir keine Schwierigkeiten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Niemann.

**Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi):** Entschuldigung. Im Sarilumab-Arm wurde bei vier Patienten aufgrund von Neutropenien die Therapie abgebrochen, und im Adalimumab-Arm war es ein Patient. Also, zum Therapieabbruch kam es bei Neutropenien von Grad 4 oder bei Neutropenien Grad 3 plus Infektion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Wobei das ja nicht unbedingt mit der Zahl der Patienten identisch ist, bei denen eine Dosisreduktion angezeigt wäre. Also, ich wäre dankbar, wenn man das vielleicht noch nachliefern kann. Das wird sich ja möglicherweise in der Größenordnung bewegen, die Sie aus der anderen Studie eben vorgetragen haben. Da sind wir bei 18 Prozent zu einer Dosisreduzierung gekommen. Von diesen 18 Prozent waren dann eben 10 Prozentpunkte wegen Neutropenien und die anderen dann eben wahrscheinlich wegen Leberenzymwerten. Es wäre gut, wenn man diese Zahl einfach noch einmal bekäme. Dann wären wir aber immer noch bei der Frage nach dem Dosierschema ZVT. – Bitte schön, Herr Niemann.

**Herr Dr. Niemann:** Ich habe noch eine Frage an Herrn Professor Dr. Krüger. Wie bewerten Sie es, dass Adalimumab erst ab Woche 16 in einwöchigem Intervall gegeben werden konnte? Theoretisch möglich wäre es ja ab Woche 12.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh):** Das ist tatsächlich, wie gesagt wurde, übliches Studiendesign. Rescue-Arme werden in Woche 16 eigentlich in allen Studien sozusagen etabliert. Warum das so ist, kann ich auch nicht sagen; ich kann nur in Kenntnis der Studien sagen, dass das immer in Woche 16 der Fall ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Rasch.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Wir sehen diese Aufteilung je nach Therapieziel auch recht kritisch. Wir haben heute – zumindest stellt es sich für uns so dar – vernommen, dass es eben keine klaren Kriterien für die Ärzte gibt, um klar zu differenzieren, ob Remission ein realistisches Therapieziel ist oder nicht. Es sind eher Wahrscheinlichkeiten. Insofern wären meines Erachtens die Informationen, die Ärzte durch einen solchen Beschluss hinsichtlich der Versorgung bekommen, durchaus problematisch.

Unabhängig davon, weil es eben nur Wahrscheinlichkeiten sind, führt ja eine solche Differenzierung in der IQWiG-Bewertung dazu, dass für diejenigen Patienten, für die eine Remission zumindest wahrscheinlicher wäre, der Zusatznutzen aus dem Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität gänzlich ausgeschlossen wurde – er wurde also gänzlich ignoriert –; vielmehr wird der Zusatznutzen an andere Endpunkte abgeleitet. Deswegen ist es für uns auch hier noch einmal wichtig zu betonen, dass auch für

diejenigen Patienten, für die meinetwegen die Remission wahrscheinlicher wäre, natürlich der Zusatznutzen, der ja sogar vom IQWiG als erheblich eingestuft wurde, im Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität nicht gänzlich unberücksichtigt bleibt, sondern natürlich auch herangezogen wird. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Rasch. – Frau Wieseler, Sie hatten sich gemeldet.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich würde gern noch einmal auf Frau Bickels erste Frage zurückkommen, die die doch eher enttäuschende Studienlage betraf, die wir hier haben. Wir haben einen weiteren Wirkstoff zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, wofür es etliche Wirkstoffe gibt und wobei die relevante Frage natürlich ist: Wie verhält sich dieses neue Präparat im Vergleich zu den anderen Präparaten, insbesondere in der Gruppe der Patienten, die mit einer Kombinationstherapie behandelt werden? Da haben Sie, glaube ich, auf diese abgebrochene Studie gegen Etanercept hingewiesen. Es gibt ja eine weitere Studie gegen Tocilizumab, die Sie ausgeschlossen haben. Da sind wir Ihnen gefolgt, weil sie bezüglich der europäischen Zulassung im Tocilizumab-Arm unterdosiert ist. In der Studie sehen wir übrigens keine Unterschiede zwischen den Präparaten. Meine Frage ist aber: Warum haben wir keine Evidenz gegen die anderen Präparate in der Situation Kombinationstherapie, die sicherlich die häufigste Anwendung ist? Wenn ich mir anschau, dass Sie die MONARCH-Studie innerhalb eines Jahres durchgeführt haben, von Anfang 2015 bis Anfang 2016, und davon ausgehe, dass Sie das Informationsbedürfnis des AMNOG kennen, frage ich mich, warum wir hier so wenig Evidenz haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Rosenfeld.

**Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi):** Wie Frau Albrecht gerade schon dargestellt hat, es ist ja nicht so, dass wir keine Studien in Kombinationstherapie haben; sie sind aber Placebo-kontrolliert.

Wir haben eine Studie; hier geht es jetzt um die Diskussion des Zusatznutzens, und wir haben auch nur für die Studienpopulation, die von der MONARCH-Studie erfasst wird, einen Zusatznutzen gefordert. Das heißt, wir sind wirksam und sicher auch in der Kombinationstherapie; aber den Zusatznutzen erbitten wir um das Therapiegebiet der MONARCH-Studie.

Vielleicht noch einmal Folgendes, um auf die COMPARE-Studie zurückzukommen: Sie lief zwei Jahre lang. Das Design der Studie war so, dass die Patienten im Rahmen eines Screenings vier Monate lang mit Adalimumab behandelt werden mussten und dann versagt haben mussten. Es gab zwei Arme mit jeweils 700 Patienten, und nur 40 Patienten haben tatsächlich dann in diesem gegebenen Zeitraum versagt. Das mag ein Fehler im Studiendesign gewesen sein; nichtsdestotrotz lief sie zwei Jahre und wurde aus diesem Grunde abgebrochen.

**Frau Dr. Wieseler:** Ja, ich denke, relevanter wäre im Grunde genommen die Situation, dass Sie nach DMARD-Versagen für das erste Biologikum aktiv kontrollierte Studien in der Kombinationstherapie gemacht hätten. Das ist ja vom Studiendesign her nicht schwierig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kienitz versucht uns das jetzt zu erklären.

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi):** Ich starte auch noch einmal einen Versuch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wichtig ist, zu schweigen, zu verschweigen, aber auch ohne die volle Wahrheit zu sagen. – Bitte schön.

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi):** Nein. Ich wollte nur noch etwas zu bedenken geben. Natürlich ist das, was Frau Wieseler angemerkt hat, so nicht wegzudiskutieren; aber es ist auch nicht so, dass die MONARCH-Population sozusagen eine exotische Population ist. Wir wissen ja, dass circa 40 Prozent derjenigen Patienten, die bDMARDs bekommen, diese in Monotherapie erhalten. Wenn wir uns diesbezüglich den GEK-Report der Barmer Ersatzkasse angucken, unsere eigenen Kassendatenanalyse usw., so gibt es da zweifelsohne eine Lücke. Aber letztendlich gehört nach unserer Ansicht zu einem umfassenden Studienprogramm durchaus auch eine Monotherapiestudie. Darin haben wir uns gegen eine vom G-BA festgelegte ZVT verglichen und da einen Vorteil gezeigt. Wie Frau Rosenfeld schon sagte, ist das ja auch diejenige Population, für die wir letztendlich einen Zusatznutzen erbitten. Das wollte ich nur noch einmal anmerken. Es ist also nicht so, dass wir 90 Prozent der Rheumapopulation in unseren direkt vergleichenden Studienprogrammen außen vor gelassen hätten. Das wollte ich nur einmal loswerden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wobei Frau Wieseler ja adressiert, dass die restlichen 60 Prozent auch spannend gewesen wären. Wenn man dazu jetzt eine Studie hätte und sich dadurch Wertungen zur Sicherheit änderten, würde dies das ganze Ding vielleicht insgesamt etwas verwässern. Sie haben das befriedigend beantwortet, also im Rahmen des Möglichen, aus Ihrer Sicht.

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi):** Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Vor diesem Hintergrund ist das okay. – Das ist angekommen, Frau Wieseler. – So, jetzt haben wir noch Herrn Kuhn, bitte.

**Herr Kuhn:** Nur, um noch einmal Nägel mit Köpfen zu machen: Sie planen auch keine Head-to-Head-Studie mehr bei den Patienten, die in der Kombinationstherapie mit Methotrexat auf MTX irreversibel sind?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Albrecht macht das wieder.

**Frau Dr. Albrecht (Sanofi):** Derzeit ist tatsächlich in der Kombinationstherapie keine Studie geplant; das ist richtig. Allerdings wollen wir natürlich weitere Daten hinsichtlich des Sicherheitsprofils und auch hinsichtlich der Wirksamkeit erhalten. Wir werden ab diesem Jahr zwei nichtinterventionelle Phase-IV-Studien durchführen. Hierbei wollen wir natürlich auch Daten aus dem klinischen Alltag und aus der Versorgungsrealität gewinnen. Zusätzlich sind wir in diesem Zusammenhang sehr froh, dass wir seit 1. Januar dieses Jahres das RABBIT-Register sponsern, was sozusagen noch einen zusätzlichen Weg für uns darstellen wird, also auch hier Daten zum Sicherheitsprofil von Sarilumab aus dem Versorgungsalltag zu haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kuhn, das war ein netter Versuch, aber es kommt nichts mehr. – Okay. – Weitere Fragen sehe ich nicht mehr. Wir haben uns hinlänglich ausgetauscht. – Wenn Sie möchten, Frau Rosenfeld oder sonst jemand, können Sie kurz aus Ihrer Sicht zusammenfassen.

**Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi):** Vielen Dank noch einmal für die Diskussion. Ich denke, das hat im Wesentlichen wirklich die Punkte getroffen, die uns seit Erhalt der Nutzenbewertung umgetrieben haben. Der wesentliche Punkt ist natürlich die Frage der Remission bzw. der Erreichbarkeit der Remission. Wir haben wohl alle verstanden, dass sich die Therapielandschaft inzwischen so geändert hat, dass sich bei einem Großteil der Patienten diese Frage eben nicht mehr stellt.

Ansonsten sollte das Thema RAID weiterhin aufgenommen werden. Zum Thema der Patientenpopulation 1 sind wir weiterhin der Meinung, dass wir uns nicht in dieser Population bewegen, also tatsächlich nur im Bereich der Biologika, wobei auch nach Leitlinien wirklich Sarilumab im Biologika-Bereich gesehen wird. Da mögen tatsächlich in diesem Fall Zulassung und Leitlinien ein Stück weit auseinandergehen.

Ansonsten bedanken wir uns für die Diskussion und hoffen auf einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gut. Wir haben ja alle Neujahrsvorsätze und Hoffnungen und Erwartungen; ob sie erfüllt werden, das werden wir dann sehen. – Das soll jetzt keine Drohung oder so etwas sein; das war einfach nur so dahingesagt.

Herzlichen Dank für die Diskussion, für das Beantworten der Fragen. Danke, dass Sie da waren, auch an Herrn Krüger, danke für die Beiträge. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 11.14 Uhr