

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Brodalumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Januar 2018
von 11.14 Uhr bis 12.20 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Sellenthin
Frau Tobias

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

Herr Dr. Diemert
Frau Dr. Sickold

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

Frau Dr. Herrmann
Frau Dr. Oefner

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

Herr Mensch
Herr Dr. Dr. Wegner

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

Herr Dr. Hutt
Herr Dr. Macheleidt
Herr Dr. Schwenke
Frau Dr. Songür-Reckziegel

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

Frau Dr. Kurzawa
Frau Pfarr

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Bahr

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

Herr Dr. Manrique
Herr Dr. Wimmer

Angemeldeter Teilnehmer Direktor des Instituts für Versorgungsforschung in der Dermatologie und den Pflegeberufen (IVDP) UK Hamburg-Eppendorf UKE

Herr Prof. Dr. Augustin

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

Herr Dr. Rybak
Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmer des **Bundesverbandes der Deutschen Dermatologen (BVVD):**

Herr Dr. von Kiedrowski

Beginn der Anhörung: 11.14 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So, das ging jetzt doch schneller als erwartet mit dem Umzug. Herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses; 8. Januar ist noch früh genug, um Ihnen allen noch ein gutes und frohes Neues Jahr zu wünschen. Danke, dass Sie da sind, unter Umständen Ihren Skiurlaub oder sonstige Aktivitäten unterbrochen haben. Wir sind im Stellungnahmeverfahren Brodalumab zur Behandlung der Plaque Psoriasis, Nutzenbewertung. Gegenstand des heutigen mündlichen Anhörungsverfahrens ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 1. Dezember 2017, die Ihnen bekannt ist, die Ihnen auch vorliegt und zu der Sie in länglichen Stellungnahmen bereits Position bezogen haben.

Ich muss zunächst für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Es müssten da sein für den pharmazeutischen Unternehmer LEO Pharma Herr Dr. Hutt, dann Herr Dr. Macheleidt, Herr Dr. Schwenke – ach ja, auch wieder da! Ein besonders frohes Neues Jahr – und Frau Dr. Songür-Reckziegel. Dann müssten da sein für AbbVie Frau Sellenthin – immer noch an der gleichen Stelle – und Frau Tobias, Herr Dr. Diemert und Frau Dr. Sickold für Almirall, Herr Dr. von Kiedrowski für den Berufsverband der Deutschen Dermatologen, Frau Dr. Hermann und Frau Dr. Oefner für Bristol-Mayers Squibb, Herr Dr. Rybak und Herr Dr. Wilken für den BPI, Herr Professor Augustin, den habe ich gesehen, Herr Dr. Dr. Wegner und Herr Mensch für Janssen-Cilag, Frau Dr. Kurzawa und Frau Pfarr für Lilly, Herr Dr. Manrique und Herr Dr. Wimmer für Novartis Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner für den vfa. – Sind alle aufgerufen, die hier sitzen? – Nein, Herr Bahr für Medac.- Heute läuft es irgendwie nicht richtig, merken Sie es? Wobei, wir fangen an. Zuerst haben wir die zwei Kameraden rechts – Sie stehen drauf, ich war nur zu blöd; nur, dass es im Protokoll festgehalten ist, damit es auch nicht der Geschäftsstelle zum Negativum gereicht. Ich wollte schon sagen: Wir fangen jetzt so langsam an und dann wird immer einer vergessen.

Wir sind heute, wie gesagt, im frühen Nutzenbewertungsverfahren. Wir führen Wortprotokoll wie immer; deshalb Mikrofon benutzen, Namen nennen, Institution, entsendende Organisation. Ich möchte gleich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit zur einleitenden Stellungnahme geben. Zwei, drei Punkte würde ich gerne adressieren, die für uns wichtig sind: Zum einen ist die Frage, die hier auch sehr breit diskutiert worden ist, zu erörtern, wie die Zuordnung der Patienten zu den Patientenpopulationen zu bewerten ist; das ist klar einer der wesentlichen Punkte –, dann ist relativ relevant auch die folgende Frage: Wie ist der Umgang mit den Non-Respondern zu und nach Woche 16 zu bewerten? Dann sollten wir diskutieren über die von der EMA identifizierten Langzeitrisiken, Infektionen, Neutropenien und die Entwicklung suizidaler Gedanken. Wie wird das eingeschätzt? Da würde mich insbesondere auch neben dem pharmazeutischen Unternehmer die Meinung der klinischen Experten interessieren. – Aber zunächst einmal Gelegenheit für den pU, einleitend Stellung zu nehmen. – Herr Dr. Hutt, bitte.

Herr Dr. Hutt (LEO): Vielen Dank. – Herr Hecken, meine Damen und Herren, guten Morgen und ein gesundes Neues Jahr! Herzlichen Dank für die Einladung und die Gelegenheit, zu unserem Brodalumab-Zusatznutzendossier Stellung nehmen zu dürfen. Lassen Sie mich bitte zunächst damit beginnen, Ihnen die Teilnehmer für LEO Pharma vorzustellen, die dann später auch entsprechend Ihre Fragen beantworten können. Da ist zu meiner Linken zuerst Frau Dr. Nelgül Songür-Reckziegel, zuständig bei LEO Pharma für die wissenschaftlichen und medizinischen Aspekte von Brodalumab, dann zur Rechten Herr Dr. Oliver Macheleidt, verantwortlich für Market Access und die Dossiererstellung

sowie weiter rechts noch als biometrischer Experte Herr Dr. Carsten Schwenke von SCO:SiSS. Mein Name ist Hans-Joachim Hutt; ich vertrete die Geschäftsleitung der LEO Pharma GmbH.

Die LEO Pharma ist ein forschendes Pharmaunternehmen mit Hauptsitz in Dänemark und befindet sich vollständig in Stiftungsbesitz. Der unternehmerische Schwerpunkt liegt in der Dermatologie.

Auch wenn Sie wahrscheinlich schon viel über das Krankheitsbild der Schuppenflechte wissen, möchte ich zur besseren Einordnung der hohen Krankheitslast und der besonderen therapeutischen Bedeutung von Brodalumab einige Aspekte skizzieren. Psoriasis ist eine weit verbreitete immunvermittelte chronisch entzündliche Erkrankung, vornehmlich der Haut. Weltweit leiden rund 125 Millionen Menschen darunter; allein in Europa gibt es schätzungsweise etwa 14 Millionen Betroffene. Circa 20 Prozent der Patienten leiden unter der mittelschweren bis schweren Form der Schuppenflechte. Die Erkrankung ist mit erheblichen sozialen und psychischen Belastungen und mit einer starken Einschränkung der Lebensqualität der Betroffenen verbunden. Die Erkrankung ist chronisch, schmerzhaft, sichtbar und nicht heilbar. Die Beeinträchtigung der Lebensqualität zeigt sich physisch, psychisch, sozial und auch bezüglich der Sexualität. Hinzukommen Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Übergewicht, Depression und eine Verkürzung der Lebenserwartung. Patienten mit Psoriasis entwickeln im Vergleich zu Menschen ohne Psoriasis häufiger depressive Symptome, Angst, und mit höherer Wahrscheinlichkeit Suizidgedanken. Das greift ja auch das auf, was Sie auch schon skizziert haben als Überschriften für die anschließende Fragerunde.

Trotz Therapie erreichen viele Patienten keine vollkommen oder nahezu erscheinungsfreie Haut. Der Bedarf an neuen, effektiven Therapieoptionen in der mittelschweren bis schweren Plaque Psoriasis ist daher weiterhin hoch. Die Psoriasis entsteht durch eine Fehlfunktion des angeborenen körpereigenen Abwehrsystems. Die Immunpathogenese ist zwar noch nicht vollständig geklärt, aber sowohl den Keratinozyten als auch den T-Zell-Lymphozyten kommt dabei eine zentrale Rolle zu. Das Immunsystem kommuniziert über spezialisierte Botenstoffe. Insbesondere das Zytokin IL-17 und seine Isoformen Interleukin 17a bis f spielen eine wichtige Rolle in der Entzündungsaktivität der Psoriasis. Mit der Bindung der Interleukin-17 an den Interleukin-17-Rezeptor wird die Entzündungsaktivität in den Keratinozyten verstärkt. Weitere proinflammatorische Faktoren werden ausgeschüttet und der sogenannte Entzündungsorkan in der Haut wird zusätzlich verstärkt. Der Angriff am Interleukin-17-Signalweg ist deshalb ein besonders vielversprechender Therapieansatz bei der mittelschweren bis schweren Psoriasis.

Brodalumab ist ein rekombinanter vollständiger humaner monoklonaler Antikörper, der sich mit hoher Affinität an den Zytokinrezeptor IL-17 bindet und damit die biologische Aktivität gleich mehrerer proinflammatorischer Botenstoffe, und zwar Interleukin-17a, Interleukin-17f und das heterodimäre Interleukin-17a/f und Interleukin-25 blockiert. Diese Rezeptorblockade führt zu einer sehr wirksamen Hemmung der mit der Psoriasis einhergehenden Entzündung und deren klinischen Symptome. Brodalumab ist der erste Antikörper, der direkt den Interleukin-17-Rezeptor blockiert im Unterschied zu Secukinumab und Ixekizumab, die Interleukin-17a inhibieren. Die Versorgungsrealität zeigt, dass verschiedene therapeutische Optionen und Wirkprinzipien notwendig sind, um langfristig die Aktivität der chronischen Schuppenflechte erfolgreich kontrollieren zu können. Obwohl es mittlerweile einige wirksame Therapien gibt, bleiben folgende Herausforderungen bestehen: unzureichendes oder zu langsames Ansprechen, sekundärer Verlust des Therapieansprechens, inkomplette Erscheinungsfreiheit, die im Patientenalltag zu Scham und Stigmatisierung führen können.

Wie passt nun Brodalumab in diese Versorgungsthematik? Die Wirksamkeit von Brodalumab wurde mit einem umfangreichen Studienprogramm geprüft. Untersucht wurden insgesamt 5.679 Patienten mit mehr als 8.600 Patientenjahren. Die Phase-III-Studien AMAGINE 1 bis 3 umfassten mehr als 4.300 Pa-

tienten. Die Ergebnisse sind in hochrangigen Journals publiziert und zeigen konsistente Studienergebnisse, die aus unserer Sicht sehr gut die deutsche Patientensituation abbilden. In direkten Vergleichsstudien wurde gezeigt, dass der Wirkeintritt unter der Therapie mit Brodalumab signifikant schneller erfolgt als unter Ustekinumab. Mit Brodalumab konnten ebenfalls im Vergleich zu Ustekinumab doppelt so viele Patienten eine völlig erscheinungsfreie Haut, also PASI 100 in Woche 12 erreichen. Auch über 52 Wochen blieb der Therapieerfolg konstant. In allen drei AMAGINE-Phase-III-Studien verbesserte sich die Lebensqualität, gemessen am dermatologischen Lebensqualitätsindex DLQI; mehr als 56 Prozent der Patienten erreichten einen DLQI von 0 oder 1 unter der Therapie mit Brodalumab. Überdies kam es unter der Therapie mit Brodalumab in einem anderen Fragebogen zur Selbstbeurteilung dem Hospital Anxiety and Depression Scale zu einer signifikanten patientenrelevanten Verbesserung sowohl der depressiven Symptome als auch der Angstsymptome.

Seit September 2017 wird Brodalumab in der Versorgung in Deutschland eingesetzt. Die bisherigen Rückmeldungen von Patienten und Ärzten bestätigen im Sinne einer externen Validität das klinische Profil, also zum Beispiel schneller Wirkeintritt oder Therapieerfolg bei Versagen anderer Biologika. Auch die bislang erfolgten Gespräche mit Kostenträgern bestätigen das Interesse an dem einzigen Interleukin-17-Rezeptorblocker für die tägliche Praxis. Im Nutzendossier selbst haben wir Ergebnisse für die beiden vom G-BA definierten Teilpopulationen A1 und A2 dargestellt, das heißt für Patienten, für die eine systemische Therapie und/oder Fototherapie geeignet ist bzw. für Patienten, die nicht ausreichend auf diese Therapien ansprechen oder aber eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit vorlag. Zur Bewertung des IQWiG haben wir ausführlich schriftlich Stellung genommen.

Lassen Sie mich jetzt mündlich an dieser Stelle noch Folgendes zusammenfassen. Zunächst erfolgte die durch uns im Dossier vorgenommene Einteilung der Population A1 und A2 in sachgerechter Form entsprechend der Vorgaben des G-BA. Darüber hinaus erfolgte die Auswertung von Brodalumab- bzw. Ustekinumab-Patienten, die eine Rettungstherapie erhalten haben, durch die Non-Responder-Analyse in beiden Gruppen gleich und war ebenso sachgerecht. Damit können die Hauptanalysen uneingeschränkt für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Für die Population A1 wurde ein indirekter Vergleich gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie für den Zeitraum Woche 12 bis 16 vorgelegt; er zeigt eine signifikant bessere Wirksamkeit, gemessen am PASI 90 und PASI 75 und eine bessere Verträglichkeit, gemessen an unerwünschten Ereignissen, Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Schmerzen im Oberbauch und Abdominalschmerz. In der Population A2 wurde in der Metaanalyse der direkt vergleichenden Studien AMAGINE 2 und AMAGINE 3 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab eine signifikant bessere Wirksamkeit, gemessen anhand PASI 100, PASI 90, PASI 75 und PGA an krankheitsspezifischer Lebensqualität bei überwiegend vergleichbarer Verträglichkeit gezeigt. Drei Wochen nach Abgabe des Dossiers wurde uns Secukinumab als zusätzliche zweckmäßige Vergleichstherapie bekanntgegeben. Um auch zu dieser zVT eine Aussage treffen zu können, haben wir für die Population A2 einen indirekten Vergleich durchgeführt und in der schriftlichen Stellungnahme dargelegt. In diesem Vergleich ergab sich für Brodalumab eine signifikant höhere Wirksamkeit PASI 100 bei numerisch verbesserter Lebensqualität und vergleichbarer Verträglichkeit.

Insgesamt stellt Brodalumab eine Erweiterung des therapeutischen Portfolios im Sinne einer Schrittnovation für beide Teilpopulationen dar, und zusammenfassend leiten wir für Brodalumab bezüglich Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, insbesondere in der Teilpopulation A2, einen Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen her. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank Herr Hutt. – Fragerunde. Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte direkt auf die Einteilung der Teilpopulationen A1 und A2 eingehen, vor allem A2, und zwar ist es folgendermaßen: Wir haben hier in der Situation dieses Dossiers eine relativ komplette Studiensituation; am Anfang vier Arme, zwei davon re-randomisiert dass am Ende sechs Arme dabei herauskommen. Die Daten aus den Studien selber sind eigentlich für die Dossierbewertung nicht so richtig zu verwenden gewesen; einfach aufgrund dessen, wie die Arme zusammengesetzt waren. Dazu kommt die Aufteilung in zwei verschiedene Patientengruppen. Vor diesem Hintergrund sind wir besonders auf die Aussagen des Herstellers im Dossier angewiesen.

Das Dossier ließ leider an verschiedenen Stellen einige Fragen offen, die wir auch in unserer Dossierbewertung explizit adressiert haben; aber leider hat auch die Stellungnahme meines Erachtens nicht so richtig geholfen, diese offenen Fragen zu beantworten. Das eine ist bei der Festlegung der Teilpopulation A2, das sind ja Patienten, die entweder schon vorbehandelt waren, auf die sie unzureichend angesprochen haben oder die sie nicht vertragen haben, das heißt vorbehandelte Patienten, oder nicht vorbehandelte Patienten, die kontraindiziert waren.

Jetzt ist ein großer, also nicht großer, aber doch relevanter Teil der Patienten nicht vorbehandelt gewesen in der Population A2. Wenn man sich das anschaut, das heißt, es können eigentlich nur Patienten sein, die eine Kontraindikation haben. Wenn man sich die Ausschlusskriterien der Studie anschaut, dann sieht man, dass diese eigentlich relevanten Kontraindikationen Ausschlusskriterien in der Studie waren. Deshalb noch einmal die Frage, die wir auch schon in der Dossierbewertung beschrieben haben: Aufgrund welcher Kriterien, sprich erhobenen Daten, so nennen Sie es in Ihrer Stellungnahme, sind diese Patienten der Population A2 zugeschrieben worden und warum nicht der Population A1?

Das Zweite ist, dass ein größerer Anteil, 21 bis 31 Prozent der Patienten, bei denen, die eine Vortherapie hatten, bei dem die vorherige Therapie aber nicht versagt hat. Man kann jetzt unterscheiden zwischen Patienten, bei denen die Therapie unzureichend angesprochen hat und bei denen die Therapie versagt hat, das mögen zwar unterschiedliche Sachen sein, aber Sie nennen es selber so in Ihrem Dossier, deswegen nehmen Sie eine richtige Trennung auch nicht vor. Deswegen meine Frage: Aufgrund welcher Daten gehen diese Patienten wiederum in die Population A2 ein? Dann gibt es noch Patienten, die der Population A1 zugeordnet sind, aber schon eine Vorbehandlung gehabt haben. Da schreiben Sie in Ihrer Stellungnahme, das sind halt Patienten, die gut angesprochen haben. Da frage ich mich: Was bedeutet „gut angesprochen haben“? Denn in die Studie sind tatsächlich nur Patienten eingeschlossen worden, die mindestens einen PASI von 12 hatten. Es ist halt die Frage: Ist das schon ein gutes Ansprechen? Wie definieren Sie das? Anhand welcher konkreten Daten kann man tatsächlich einteilen in „gut angesprochen“ oder „nicht gut angesprochen“?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte? – Herr Macheleidt.

Herr Dr. Macheleidt (LEO): Sie müssen mir gleich noch einmal helfen. Sie haben ein paar Fragen aufgeworfen; ich versuche einmal, sie der Reihe nach abzuarbeiten.

Zunächst bezüglich des Studiendesigns geben wir Ihnen recht, das ist ein sehr komplexes Design, ich glaube, da musste der pharmazeutische Unternehmer einfach noch einmal klären: Was ist die richtige Induktionstherapie und wie sieht die Gesamttherapie mit Maintenance-Phase dann entsprechend optimal für den Patienten aus? So ergibt sich eine Re-Randomisierung in der Mitte der Studie, und das Design erscheint erst einmal relativ komplex. Es dient natürlich dazu, den optimalen Therapiealgorithmus für den Patienten zu finden; der lag zu Beginn dieser Phase-III-Studie noch nicht vollständig vor. Der Studienreport gibt tatsächlich die hier zur Bewertung vorgelegte Population kaum wieder. Das liegt eben auch an dieser Re-Randomisierung, was heißt, es sind etliche Patienten nicht dauerhaft entweder

mit Brodalumab 210 mg oder Ustekinumab behandelt worden, sondern hatten in der Zwischenzeit einen Switch auf andere Behandlungsarme. Wir haben natürlich nur die Patienten in die Bewertung hineingebracht, die entsprechend 52 Wochen mit einem der beiden Interventionen behandelt wurden; das heißt, wir mussten tatsächlich auch nachträglich eine Aufteilung der gesamten Population auf die Population A1 und A2 vornehmen, wie der G-BA sie benannt hat. Die Aufgabe war dabei, die Population dann aufzuteilen: entweder A1 oder A2. Die Kriterien, die dafür herangezogen wurden, sind, wie beschrieben, das heißt, dass die Unverträglichkeit, die mangelnde Wirksamkeit oder eine Kontraindikation der klassischen Systemtherapeutika für Population A2 und die Vorbehandlung mit einem Biologikum, was für uns hinreichend Kriterium war, dass sich der Patient im Rahmen seiner Vorgeschichte einmal für ein Biologikum qualifiziert hat, sodass er sich auch in diesem Falle für die Population A2 qualifiziert hat.

Die weiteren Patienten wurden jetzt nicht nach Ausschlusskriterium, aber wurden dann auf die Population A1 gesetzt, das heißt insbesondere die von Ihnen angesprochenen vollständig therapienaiven Patienten sind für eine klassische Systemtherapie geeignet gewesen, unserer Ansicht nach keine Second-Line-Patienten, und deswegen in der Population A1 gelandet.

Die Herausforderung hier war tatsächlich, die behandelten Patienten, die natürlich nicht streng den deutschen Kriterien genügten, auf die Populationen aufzuteilen. Allerdings sehen wir dies in Übereinstimmung mit dem deutschen Versorgungskontext, wie solche Patienten aufzuteilen sind. Einzelfälle mag es natürlich geben, die dann eventuell wie auch immer anders beurteilt werden müssten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Vervölgyi: Ich muss noch einmal nachfragen. Ich habe das gerade nicht richtig verstanden. Haben Sie gesagt: Die Therapienaiven waren maßgeblich der Population A1 zuzuordnen?

Herr Dr. Macheleidt (LEO): Ja.

Herr Dr. Vervölgyi: Es gibt aber Therapienaive, die in der Population A2 sind. Wie ist die Aufteilung erfolgt? Das ist mir immer noch nicht klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (LEO): Vielleicht dazu nur zur Erklärung. Zu Studienbeginn, das heißt zu Baseline, wurde abgefragt, wie der Patient mit der letzten Behandlung verfahren ist. Das heißt, ob er eine Unverträglichkeit hatte, ob eine Kontraindikation bestand, oder aber ob kein ausreichendes Ansprechen da war. Das heißt, diese drei Fragen wurden gestellt, anhand dieser wurde evaluiert. Wenn der Patient eines dieser drei Kriterien erfüllt hat, war er automatisch nicht in A1. Das heißt entweder, er hat kein ausreichendes Ansprechen gehabt, dann fiel er in A2, oder er hatte eine Kontraindikation, oder aber er hatte eine Unverträglichkeit; dann ist er automatisch in A2 gekommen. Die einzige Besonderheit war noch, die Patienten, die als letzte Therapien ein Biologikum bekommen haben, und da war es unabhängig davon, ob er vorher eine systemische Therapie hatte oder Fototherapie oder nicht. Wenn er ein Biologikum bekommen hatte, dann ist er automatisch in A2 gelandet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich muss noch einmal nachfragen. Aber welche Kontraindikationen können das denn sein? Also ein therapienaiver Patient, da frage ich jetzt noch einmal nach, der in die zweite Popu-

lation kommt, also entweder – – Nein, der eine Kontraindikation haben muss, sonst kann er nicht therapienaiv sein und in die Population A2, ich glaube, das schließt die Logik aus. Welche Kontraindikation kann das denn noch sein, da die relevanten Kontraindikationen für die Patienten eigentlich in den Ausschlusskriterien schon abgehandelt gewesen sind? Also: Welche Kontraindikationen können das denn noch sein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (LEO): Also, konkret kann ich das nicht beantworten, welche Kontraindikation das sein kann; dafür bin ich Methodiker. Was ich sagen kann – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie müssen nicht alles beantworten können. Alles, was die Doktores nicht können, müssen die Methodiker und Juristen beantworten; erfinden Sie irgendetwas.

Herr Dr. Schwenke (LEO): Das kennen Sie doch?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar, davon leben wir doch.

Herr Dr. Schwenke (LEO): Der Punkt ist: Wir müssen uns hier auf den Prüfarzt verlassen. Der Prüfarzt wurde gefragt, also es wurde die Frage im Fragebogen gestellt, ob der Patient eine Kontraindikation hatte und der Prüfarzt konnte dies mit Ja oder Nein beantworten. Wenn er für einen Patienten eingetragen hat, dass eine Kontraindikation vorlag, dann müssen wir davon ausgehen, dass eine Kontraindikation vorlag und dann ist er automatisch nicht in A1.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch eine Nachfrage dazu. Es gibt im Studienbericht, in den Studienunterlagen ein Systemic Failure of Contraindication Analysis Set. Da sind tatsächlich Patienten drauf; ich lese es mal gerade vor:

systemic agent failure or contraindication analysis set will consist of all subjects who fail to respond, who are intolerant or have a contraindication to at least one of the following therapies:

Diese Population ist im Studienbericht beschrieben. Die ist aber wesentlich kleiner als die, die die Population A2 umfasst. Dann frage ich mich, das ist genau das, was Sie gerade gesagt haben, genau diese Abfrage, wie sie am Anfang vonstattengegangen ist: Wie kann es denn sein, dass es da Unterschiede dazwischen gibt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (LEO): Das sind genau die Patienten, die vorher ein Biologikum bekommen hatten. Weil für die Patienten für das Biologikum abgefragt wurde, welche Kontraindikation und nicht für die systemische Therapie, die eventuell passiert ist oder nicht. Das heißt, dieser Abstand sind genau die Patienten, die vorher ein Biologikum bekommen hatten und von uns automatisch deswegen in A2 sortiert wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Noch eine abschließende Frage dazu. Auch noch einmal zur Klarstellung, damit alle das gleiche Verständnis haben: Die Einteilung in A1/A2 erfolgte auf Basis einer Abfrage der Patienten zu Studienbeginn. Also, es waren jetzt keine Baseline-Charakteristika, die dazu geführt haben, dass die Patienten in das eine oder das andere kommen, sondern es war einzig eine Abfrage zu Studienbeginn sozusagen? Ist das richtig?

Herr Dr. Schwenke (LEO): Ja, zu Anfang, zu Baseline wurde nach diesen drei Kriterien gefragt, und wir wussten auch, ob ein Patient vorher ein Biologikum bekommen hatte und anhand dessen wurde jeder einzelne Patient angeschaut, jetzt für die Dossiererstellung, und sich angeschaut, ob eines dieser drei Kriterien erfüllt war oder aber ein Biologikum vorher gegeben wurde, dann kam der Patient in A2 und sonst in A1. Ja.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Vielleicht nur eine abschließende Bemerkung dazu. Es wäre schon hilfreich gewesen, wenn das auch in der Form im Dossier gestanden hätte. Ich glaube, das ging aus dem Dossier so nicht hervor, das wäre schon hilfreich gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dasselbe Problem wie bei der vorangegangenen Anhörung, da haben wir noch eine weitere Erkenntnis gewonnen, jetzt zum Thema Kontraindikation. Wie definiere ich Kontraindikation? Also Unverträglichkeit kann ich ja noch, wenn sie schon einmal eingetreten ist, feststellen. Dann bin ich aber nicht mehr therapienaiv, das ist ja ganz logisch. Wenn ich eine Therapie habe, dann kann ich es halt auch sehen. Da wurde in der vorherigen Anhörung dann eben gesagt: Muss eben nicht übertragbar sein; in vielen Fällen geht die Kontraindikation auch vom Wunsch des Patienten aus, der dann eben so eine Abfrage im Gespräch mit dem Arzt hat, aus den und den Gründen möchte ich den Wirkstoff nicht, etc. pp. Das wurde eben sehr breit diskutiert, weil wir da eben bei diesen filigranen Abgrenzungskriterien waren. Aber das ist rein spekulativ, kann aber eben auch eine bestimmte Quantität dann eben erklären. – Dann haben wir diesen Punkt jetzt abgehakt. Weitere Fragen bitte. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an die Kliniker. Es geht darum, dass diese Rescue-Therapie vorgesehen hat, dass bei Woche 16 letztendlich auch für die Vergleichstherapie, wenn da eben kein Ansprechen gezeigt wurde, ein Umswitchen auf Brodalumab erfolgen sollte. Jetzt steht in der Fachinformation von der Vergleichstherapie drin, dass man letztendlich 28 Wochen eigentlich ausprobieren soll, und erst dann ein Abbruch der Therapie von Ustekinumab erwogen werden sollte. Jetzt ist das also hier in diesem Fall schon nach 16 Wochen erfolgt. Wie schätzen denn die Kliniker das Therapieansprechen unter Ustekinumab nach 16 Wochen ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zunächst Herr Augustin und dann würde ich Herrn Dr. von Kiedrowski aufrufen.

Herr Prof. Dr. Augustin (IVDP UKE): Nach der klinischen Vorgehensweise, die sich orientiert sowohl an der Leitlinie in Deutschland als auch an dem europäischen Konsensuspapier zu Therapiezielen, sind die Wochen 12 bis 16 diejenigen, an denen die erste Evaluation des Therapieergebnisses getroffen wird und gegebenenfalls auch eine Änderung des Vorgehens vorgenommen wird. Das heißt, der Zeitpunkt 12 bis 16 Wochen ist da richtig gewählt. Jetzt ist die Frage: Was ist dann entscheidungsbegleitend? Hier setzen wir meistens den PASI-Verlauf ein. Man kann ersatzweise, wie in den Studien, aber auch den PGA-Wert nehmen. Dieser PGA-Wert von 3, der hier eingesetzt wurde, ist einer, der dann auch tatsächlich maßgeblich sein kann, wobei bei diesem Wert, bei einem nur Teilansprechen oder

einem Verlust der Wirksamkeit nach 16 Wochen, zumindest eine Modifikation der Therapie normalerweise erfolgt. Unter Praxisbedingungen könnte das sein, dass man eine zweite Medikation hinzunimmt, dass man eine wirksame äußerliche topische Behandlung hinzunimmt, was jetzt im Studienprotokoll nicht vorgesehen werden kann. Insofern ist es für mich nachvollziehbar, dass zu diesem Zeitpunkt Woche 16 bei diesem Teilansprechen dann tatsächlich eine Non-Response konstatiert wurde. Das ist im Rahmen dessen, was wir auch klinisch vertreten können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr von Kiedrowski.

Herr Dr. von Kiedrowski (BVVD): Aus der täglichen Praxis kann ich das nur so bestätigen. Der Patient hat nach 12 bis 16 Wochen in aller Regel entweder tatsächlich einen sichtbaren Verlauf, der sich sowohl an den klinischen Symptomen ermessen lässt als natürlich auch an seinem Befinden. Wir erheben bei uns regelmäßig eben dann auch ein DLQI, wo man den Verlauf zumindest sehen muss, und in der täglichen Praxis würde spätestens nach Woche 12 oder 16, je nachdem, mit welchem Medikament der Patient behandelt wird, dann tatsächlich auch entsprechend agiert, das heißt dann, zu sagen, wir warten einmal, da wird noch etwas kommen, das reicht in der Realität, in der Praxis, nicht aus, und dann wäre eine Rescue-Therapie oder mindestens einmal eine topische Therapie zusätzlich, was dann noch fokussiert ist auf den Beschwerdemoment, den der Patient da noch äußert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Frau Bickel? – Frau Groß bitte.

Frau Groß: Können Sie sagen, welchen Anteil der Patienten das in den jeweiligen Studienarmen betroffen hat, die Durchführung der Rescue-Therapie zu Woche 16?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (LEO): Ja. Ich kann es sagen für die gesamte Population A1 und A2 zusammen. Da ist es so, dass zu Woche 16 10 Prozent im Brodalumab und 21 Prozent unter Ustekinumab eine Rescue-Therapie bekommen haben, und innerhalb des Studienverlaufs bis Woche 52 waren es ungefähr 27 Prozent unter Brodalumab und 47 Prozent unter Ustekinumab, die restlichen sind dann zwischen Woche 16 bis Woche 52 irgendwann auf die Rescue-Therapie umgestiegen.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Nachfrage dazu. Haben Sie denn auch Angaben dazu, wie sich das auf die beiden Populationen verteilt? Das wäre schon hilfreich.

Herr Dr. Schwenke (LEO): Ja, finden wir auch. Haben wir im Moment noch nicht; wir versuchen, das, wenn Sie es möchten, nachzureichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Grell: Es tut mir leid, ich habe die Zuordnung zu den Gruppen immer noch nicht verstanden. Sie beschreiben, dass Sie in der Teilpopulation A Therapienaive haben, das heißt, das sind Patienten, die noch nie topisch behandelt wurden, mit gar nichts. Das ist für mich ein Unterschied zu Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Das ist der erste Teil meiner Frage zu Gruppe 1. Zweitens haben Sie ja jetzt ausgeführt, dass Sie immer, wenn ein Patient ein Biologikum jemals bekommen hat, dass Sie immer davon ausgegangen sind, dass das immer in die Gruppe 2 gehört. Ich stelle mir jetzt einen Patienten vor, der vor zwölf Jahren das letzte Mal eine ausgeprägtere Psoriasis-

Exazerbation erlitten hat, ein Biologikum bekommen hat, dann lange Jahre sehr ruhig war in seinen Hauterscheinungen. Woher nehmen Sie, dass der unbedingt und auf jeden Fall und zu 100 Prozent mit einem Biologikum behandelt werden muss?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Erster Teil.

Herr Dr. Macheleidt (LEO): Ich glaube, das Erste war vielleicht gerade untergegangen. Es handelt sich nicht um einen therapienaiven Patienten für die A1, sondern um einen systemtherapienaiven Patienten. Deswegen kann er natürlich durchaus eine topische Therapie schon bekommen haben. Für die Teilpopulation A2, die Biologikum-Behandlung, kann ich mich nur wiederholen von gerade: Im Regelfall waren diese Biologika natürlich nicht vor Jahrzehnten oder so etwas dem Patienten verabreicht, sondern im Regelfall waren die mehr oder weniger direkt davor. Das ist das eine. Das heißt, der Patient hat zu diesem Zeitpunkt dann die Kriterien für Population A2 erfüllt. Das ist natürlich jetzt vielleicht kein zwingendes Ausschlusskriterium, dass nicht der Einzelpatient noch einmal in A1 rutschen könnte. Allerdings – so kennen wir die Versorgungssituation – verbleiben die Patienten, die einmal diese Indikation sozusagen erfolgreich erfüllen, dann auch in dieser Population. Die Firstline-Biologics, die wir heutzutage haben, waren zu Studiendurchführungszeitpunkt noch nicht etabliert, sodass wir sagen können, die Biologika, die da verabreicht wurden, waren dann hinreichend, dass der Patient zu diesem Zeitpunkt die Kriterien erfüllt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Da muss ich noch einmal nachfragen: Was haben Sie eigentlich die Patienten gefragt? Herr Schwenke hatte gerade ausgeführt, dass diese Frage keine Rolle spielte, wann die Therapie versagt hat, sondern nur, ob.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Macheleidt.

Herr Dr. Macheleidt (LEO): Also, diese Sachen, auf die ich mich jetzt bezogen habe, wurden nicht die Patienten gefragt, sondern es gab einen Anamnesebogen zum Studienbericht, aus dem für die Einzelpatienten ersichtlich war, wann er welche Therapie bekommen hat. Das heißt diese Patienten wurden sozusagen bezüglich ihrer Geschichte und Historie klassifiziert und dann aufgeteilt. Das bezog sich jetzt nicht auf eine konkrete Frage, die im Studienprotokoll so vorgesehen war, sondern das war die Erhebung des Arztes zu Baseline bezüglich der Patientenhistorie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Frau Grell, oder haben Sie noch eine Nachfrage?

Frau Dr. Grell: Aber dann muss man noch einmal zurückgehen zu der Frage von Herrn Vervölgyi mit den Kontraindikationen. Dann müssten Sie ja auch genau wissen, welche Kontraindikation Sie im Studienprotokoll nicht ausgeschlossen haben und die dann plötzlich doch dazu führten, dass Sie sagen: Hier ist eine Kontraindikation für den Patienten da, wenn Sie so genau die Anamnese erhoben haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Macheleidt.

Herr Dr. Macheleidt (LEO): Also, so genau ist tatsächlich diese Dokumentation nicht erfolgt. Was wir haben, ist der Wirkstoff und der Zeitraum in dieser Form der Dokumentation; nicht noch zusätzlich zum Wirkstoff die Angabe eines Grundes, warum der da in diesem Falle abgesetzt wurde. Also, wir können sagen, wann der Patient was bekommen hat, was wichtig ist für diese Biologikum-Vorbehandlung, aber

die Differenzierung, ob es hier sozusagen die klassischen Eingangskriterien für Population A2 gibt, haben wir dann aus dieser Extraabfrage, die eben mit Ja oder Nein zu beantworten war, hergeleitet.

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

Frau Dr. Geier: Ich habe noch einmal eine Frage, was Herr Professor Hecken auch anfänglich adressiert hat, und zwar zu den parasitären Erkrankungen, den Infektionen und den weiteren spezifischen UEs, die fehlten ja im Dossier. Sie hatten ja Subgruppenanalysen nachgereicht; allerdings würde mich noch einmal interessieren: Sind das jetzt die Aspekte, die das IQWiG kritisiert hat, dass die fehlen im Dossier? Könnten Sie dazu vielleicht noch einmal etwas ausführen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (LEO): Was wir nachgereicht haben, sind eben diese Subgruppenanalysen, also die Metaanalysen für die Subgruppenanalysen für alle Endpunkte, die wir im Dossier beschrieben hatten. Was wir dort gesehen haben, ist, dass wir für die Hauptendpunkte und für die Hauptkategorien bei den unerwünschten Ereignissen keine Interaktionen sehen in diesen Metaanalysen, das heißt keine Subgruppeneffekte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage? Frau Geier.

Frau Dr. Geier: Das waren die UEs, die Sie auch schon vorher eingereicht hatten, das waren jetzt keine zusätzlichen; denn dann fehlen ja die Infektionen und parasitären Erkrankungen. Die sind da nicht ausgewertet, wenn ich Sie richtig verstanden habe?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (LEO): Genau. Wir haben sämtliche unerwünschten Ereignisse ausgewertet, die im Dossier auch drin waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Geier.

Frau Dr. Geier: Gibt es denn Informationen zu den Raten an Infektionen und parasitären Erkrankungen, also liegen die grundsätzlich vor?

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

Herr Dr. Schwenke (LEO): Ja, die Analysen liegen vor, die haben wir auch im Rahmen des indirekten Vergleichs gegen Secukinumab noch einmal nachgereicht, wo die Raten in ähnlicher Höhe waren zwischen Brodalumab und Secukinumab; also für die System Organ Class-Infektionen und parasitären Erkrankungen lag es um die 60 Prozent an Patienten, die ein solches unerwünschtes Ereignis hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Geier.

Frau Dr. Geier: Also, wäre es dann auch möglich, die dann gegenüber Ustekinumab zu bekommen, die Daten, also das war jetzt für den indirekten Vergleich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Hutt (LEO): Natürlich können wir die auch liefern. Ich dachte auch, dass das eigentlich klar sei; denn wir haben ja in der Fachinformation entsprechend das alles ausgewiesen und nur dadurch, dass wir zwei Phase-III-Studien gegen Ustekinumab haben, haben wir dann eine sehr große Datenbank, die genau gerade die Safety Concerns halt alle abbilden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also die kriegen wir noch? Gegen den aktiven Komparator. – Ja, bitte.

Herr Dr. Schwenke (LEO): Also, die sind ja im Rahmen dieses indirekten Vergleichs dargestellt. Das sind hier die 52-Wochen-Daten für die Population A2, Brodalumab gegen Ustekinumab, das heißt die Daten sind da.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Jetzt muss ich noch kurz einmal nachfragen, weil der indirekte Vergleich doch gegenüber der Population A1 ist, oder nicht? Von daher fehlen eigentlich noch die Daten für die Population A2. Ich will das noch kurz ergänzen; denn das haben wir auch in unserer Dossierbewertung geschrieben, dass eigentlich keine adäquate Auswahl unerwünschter Ereignisse möglich war. Von daher, weil Sie sagen, das können wir nachreichen, also im Endeffekt kann man aus der Dossierbewertung lesen, dass diese Daten irgendwie schon gefehlt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (LEO): Ja, was wir eben nachgereicht haben im indirekten Vergleich ist genau dieser Vergleich für die Population A2, Brodalumab gegen Ustekinumab, Woche 52, die System-Organ Class-Infektion und parasitäre Erkrankungen. Das ist das, was wir explizit da nachgereicht haben. Das war auch das, was Sie angesprochen hatten, was ja auch zum Beispiel bei Secukinumab Diskussionspunkt war und was ja auch eine wichtige System Organ Class ist, in der Tat.

Aber der indirekte Vergleich – um die Frage noch zu beantworten; es geht um den indirekten Vergleich der Population A2 gegen Secukinumab, der auch in der Stellungnahme enthalten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so. Okay. – Herr Vervölgyi, Anmerkung?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, noch eine kurze Nachfrage oder Klarstellung. Also, es geht nicht nur darum, Daten zu einer ausgewählten System Organ Class zu haben, sondern eigentlich eine Aufstellung der relevanten unerwünschten Ereignisse, die dazu führen, die im Endeffekt eigentlich alle geeignet sein könnten, theoretisch in der Nutzenbewertung aufgenommen zu werden. Es geht nicht nur darum, eine aus SOC nachzureichen, sondern schon eigentlich um eine adäquate Aufstellung der in den Studien für die relevanten Patienten aufgetretenen unerwünschten Ereignisse, um da einfach eine adäquate Auswahl treffen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Ich wollte noch einmal auf das Thema von Professor Hecken zurückkommen. In den USA gibt es ja ein spezielles Programm wegen der Sorge um die psychiatrischen Nebenwirkungen, die EMA hat es ja als nicht so gravierend eingestuft. Nun sind ja – das haben Sie ja zu Anfang auch ausgeführt – depressive Verstimmungen bei Psoriasis-Patienten leider häufig assoziiert. Insofern stelle ich die Frage jetzt vielleicht an die Kliniker: Ist das für Sie jetzt ein Punkt, wo Sie hingucken, oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (IVDP UKE): Das ist ein Punkt, aber das war auch vorher schon einer, aus dem besagten Grund, Frau Grell, dass Sie sagen, das erhöhte Aufkommen an Depression, an Suizidalität und Gedanken dazu bei unseren Patienten zu kennen, und das müssen wir natürlich auf jede Therapie anwenden. Aber ich will auch noch einmal speziell zu Brodalumab sagen: Wir waren Studienteilnehmer in dem Phase-III-Programm, in AMAGINE, und waren davon betroffen, dass plötzlich diese Studie unterbrochen wurde vom damaligen Betreiber oder Hersteller und wir auch monatelang nicht erfuhren, warum genau. Wir hatten darin auch Patienten natürlich, über 15 Patienten, glaube ich, denen wir einfach nicht sagen konnten, warum die Studie unterbrochen wurde und um die wir uns natürlich sorgten. Dann haben wir aber sehr ausführlich die Daten vorgestellt bekommen und bekamen heraus, dass der Grund eben das Aufkommen mehrerer Suizide, war, auch vollzogener Suizide, und Suizidgedanken bei Patienten, die Brodalumab bekommen hatten. Wir haben dann wirklich sehr intensiv geschaut: Ist das etwas, was im Rahmen des Zufälligen sein dürfte, so wie wir es kennen bei Patienten mit Psoriasis oder ist das jetzt ein spezielles Signal von Brodalumab? Wir kamen dann zu dem Schluss, dass hier keine erkennbare substanzbezogene Auffälligkeit bestehe. In dem Moment sind wir aber natürlich, jetzt, wo es in der Versorgung ist, wachsam und machen bei jedem Patienten auch noch eine spezielle Prüfung darauf, ob ein erhöhtes Risiko für Depression für suizidale Ideation, wie es heißt, vorliegt. Aber es ist aus dem Studienmaterial, das uns dann auch offeriert wurde, nicht eindeutig hervorgegangen, dass es ein Substanzeffekt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr von Kiedrowski, sehen Sie es ähnlich?

Herr Dr. von Kiedrowski (BVVD): Ja, ich sehe dies ähnlich, und muss das eigentlich noch ausweiten; denn das ist in der Dermatologie nicht nur bei der Psoriasis ein Problem. Wir fragen das anamnestisch eigentlich auch bei jeder Nachverordnung ab, ob es Probleme gibt bzw. schauen uns die Begleitmedikation an, die ja Hinweise geben kann. Wir haben so etwas aber auch seit Jahren bei der schweren Akne, bei der Hidradenitis; also bei vielen Erkrankungen, die eben mit sichtbaren stigmatisierenden Hautveränderungen einhergehen, ist das ein grundsätzliches Problem, aber kein spezifisches jetzt bei der Psoriasis durch bestimmte Medikamente; bislang zumindest habe ich das so nicht wahrgenommen. Ich bin aber in der Studie selbst hier nicht involviert gewesen.

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

Herr Dr. Hutt (LEO): Ich möchte vielleicht noch ergänzen zu dem, was die Klinik gesagt hat. Das ist natürlich sehr intensiv von den Zulassungsbehörden dann auch untersucht worden. Wir haben da auch sehr gute Vergleiche im Hinblick darauf gegenüber Ustekinumab, Apremilast und anderen Substanzen, und es konnte in all den Untersuchungen kein Risikosignal gefunden werden. Deshalb hat sich die EMA da jetzt anders aufgestellt als die FDA. Natürlich befinden sich alle neuen Biologika unter besonderer Beobachtung, und wir nehmen in Europa an entsprechenden Registererhebungen teil. So sind wir auch Mitglied des PsoBest-Registers für Deutschland, sodass wir hier alles gut dokumentieren können. Die Datenlage, die es gibt, zeigt kein Risikosignal. Es gibt auch vom Mechanistischen her keine Erklärung, warum jetzt speziell für die Substanz ein Risiko bestehen sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.– Jetzt nur noch eine Frage an Herrn Schwenke, damit wir jetzt an dieser Stelle nicht versäumen, möglicherweise noch fehlende Daten zu bekommen. Sie sagen also, bezogen auf den indirekten Vergleich haben Sie jetzt auch für die Patientengruppe A2

Daten nachgeliefert, die das IQWiG angemahnt hat, bezogen auf Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse hier konkret, also Infektionsgeschehen etc. pp. und das ist keine nur selektive Auswahl, wie es Herr Vervölgyi gesagt hat, sondern das sind im Prinzip alle Daten, die Ihnen vorliegen, oder ist es nicht so? Ich sage einmal: Es wäre in Ihrem Sinne, wenn man da ein möglichst komplettes Bild bekäme, weil das möglicherweise doch eine gewisse Relevanz hat. – Bitte schön.

Herr Dr. Schwenke (LEO): In der Tat ist es so, dass im indirekten Vergleich selektiv die System Organ Class-Infektion „parasitäre Erkrankungen“ angeschaut wurde, weil genau das die Daten sind, die wir für Secukinumab haben. Das heißt, da haben wir uns explizit diese SOC angeschaut. Was in der Stellungnahme, die ja schon recht umfangreich war, sowieso schon war, wenn auch noch nicht da ist, sind in der Tat sämtliche UEs in einer Häufigkeitstabelle, wo alles drin ist, aber das können wir natürlich auch gerne noch nachreichen, falls es gewünscht wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das wäre auf alle Fälle hilfreich, ja.

Herr Dr. Schwenke (LEO): Machen wir.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sonst hat man immer die Diskussion: Ist das jetzt selektiv? Habt ihr irgendetwas in die Tonne geklopft, was eben möglicherweise weniger günstig ist? Das bringt nichts. Wenn man die Daten sauber nebeneinander legen kann, brauchen wir gar keine Diskussion mehr zu führen. – Frau Bickel bitte. – Hat sich erledigt, okay. Nach Herrn Vervölgyi Frau Grell.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch eine Nachfrage zu der Non-Responder-Imputation für die Patienten und insbesondere für die Auswertungsart, die gemacht worden ist. Im Studienbericht gibt es zwei Arten von Auswertungsarten. Das eine ist: Alle Patienten, die in die Rettungsphase gehen, werden als NRI ersetzt und ausgewertet, egal ob sie Brodalumab oder Ustekinumab oder irgendwelche andere Folge-therapie bekommen haben, dann gibt es eine andere Art der Auswertung, wo das nicht so ist, sondern tatsächlich die Patienten, die auf Brodalumab waren und geblieben sind, auch so ausgewertet worden sind usw. Das ist aus dem Dossier nicht wirklich hervorgegangen. Das ist der Grund, warum wir diese umfangreichen Sensitivitätsanalysen gemacht haben etc. Jetzt haben Sie in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass es tatsächlich ausschließlich im Dossier die Auswertungsart ist, NRI für alle Patienten, die in die Rettungsphase gehen.

Ich möchte nur noch einmal klarstellen, dass es tatsächlich so ist; das ist die Auswertungsart, die Sie gemacht haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (LEO): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Frau Grell? Okay, danke. – Weitere Fragen? – Bitte schön, Herr Marx und dann Herr Nell.

Herr Marx: Ich habe eine Frage. Die Rescue-Behandlung haben Sie ja eingeleitet, um zum Zeitpunkt 16 einen schnelleren Wirkeintritt zu sehen, da Sie ja sozusagen die Geschwindigkeit des Wirkeintritts sehen wollten. Warum haben Sie dann die PASI-Erfassung nur in der Form zu einem gewissen Zeitpunkt durchgeführt und keine Ereigniszeitanalyse erhoben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (LEO): In der Tat ist es so, dass in früheren Verfahren zu chronischen Erkrankungen ja in aller Regel der Zeitpunkt der relevante war, der zuletzt da war, das heißt nicht die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses, sondern dass der Anteil an Patienten, die einen Response haben, zum letztmöglichen Zeitpunkt, in diesem Fall eben 52 Wochen. Die Studie selbst wurde so aufgesetzt. Man hat sich als primären Endpunkt oder als primären Zeitpunkt die Woche 12 angeschaut, um da zu gucken, wie der Unterschied ist. Das war auch der primäre Endpunkt, der im Zulassungsverfahren relevant war; weswegen auch die Rescue-Therapie aus Zulassungssicht keine Rolle gespielt hat, weil ja für die Zulassung eben der 12-Wochen-Zeitpunkt der relevanteste war. Natürlich hat die EMA sich auch sämtliche anderen Daten angeschaut, natürlich, wenn die schon da sind. Das ist hier ja der Unterschied. Im Nutzenverfahren schauen wir uns ja den letztmöglichen Zeitpunkt an, damit man – das macht ja auch Sinn – wirklich sieht, wie viele Patienten profitieren auch nach 52 Wochen noch, das heißt nach einem Jahr? Deswegen haben wir uns die Time-to-Event-Analysen nicht angeschaut oder nicht dargestellt.

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

Herr Dr. Nell: Ich habe noch eine kurze Rückfrage zu der Frage, die Frau Bickel gestellt hat. Es geht da noch um die Rescue-Phase um den Zeitraum Woche 16 – das hatten Sie auch ausgeführt, also Intervall 12 bis 16 Wochen, das habe ich auch verstanden –, aber ist es nur so, dass in der Fachinformation von Stelara ganz klar 28 Wochen steht. Ich meine, das steht ja nicht ohne Grund da, 28 Wochen und 16 Wochen sind schon ein merklicher Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hutt.

Herr Dr. Hutt (LEO): Ich habe diesen Wortbeitrag gerade zum Anlass genommen, um noch einmal in die Fachinformation von Stelara hineinzuschauen. Da heißt es: Innerhalb von 28 Wochen. Das heißt nicht, dass der Knackpunkt 28 Wochen ist, sondern „dass innerhalb von 28 Wochen...“ ansonsten würde ich gerne an Herrn Augustin abgeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (IVDP UKE): Nur eine Minderheit würde tatsächlich diese 28 Wochen stur ausreizen, sondern wir kriegen die Orientierung, wie das Ansprechen nach diesen besagten 16 Wochen ist; 16 deswegen, weil dann eine Re-Applikation drin ist bei 12-Wochen-Intervallen. Die Frage ist natürlich auch: Was ist dann noch zu erwarten bei Teilansprechen? Also, wie viele von denjenigen sollte man abwarten unter erneuter Applikation, weil noch eine Chance auf besseres Ansprechen da ist. Wenn Sie sich die Studienlage anschauen, zum Beispiel aus den Vergleichsstudien zu Ustekinumab mit Secukinumab, Ixekinumab, über die wir alle schon gesprochen haben, dann ist der Unterschied der Ansprechrate zwischen PASI 75/90 bei Ustekinumab zwischen Woche 16 und 52 vergleichsweise gering. Das heißt, der erwartete Zuwachs an Nutzen, der nach Woche 16 noch bei den Teil-Respondern eintritt, ist nicht sonderlich groß. Das ist der Grund, warum eine Mehrheit der Dermatologen dann umstellt oder zumindest modifiziert unter Einsatz von ergänzenden Therapien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Nell.

Herr Nell Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war eben auch schon einmal jetzt aus der klinischen Praxis dann gesagt worden. – Weitere Fragen? – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch eine Frage zum Instrument Psoriasis System Inventory; ich kenne es nicht, das ist also ein neues Instrument zuerst einmal in den Studien, die wir bisher zur Psoriasis hatten. Dieses Instrument hatten Sie in Ihrem Dossier nicht vorgelegt, das ist nicht eingeschlossen im patientenrelevanten Endpunkt. Ich wollte mal nachfragen, was Ihre Beweggründe da waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Hutt.

Herr Dr. Hutt (LEO): Dann haben wir eine längere Diskussion. Also, wir können schon sagen, dass dieser Psoriasis Inventory Index für uns eigentlich schon sehr relevant ist, weil er auch genaue Aspekte wie Jucken und andere Beschwerden halt ganz gut auch beschreibt. Zu dem damaligen Zeitpunkt, als die Studien begonnen wurden, gab es noch keinen validierten Fragebogen und ich finde, er hat sehr viel Ähnlichkeit mit dem in Deutschland bekannten Patienten-Benefit-Index, und von daher wurde also speziell für das AMAGINE-Studienprogramm dieser PSI von AMGEN entwickelt und validiert. Sollen wir den auch noch fürs Dossier zur Verfügung stellen? Er ist da. – In der Stellungnahme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Den haben Sie tatsächlich nachgereicht in den Stellungnahmen. Ich habe mich nur gewundert, dass erst einmal so – – der ja bildet einerseits die Symptome ab, fragt auch gleichzeitig den Patienten, wie schwer er diese Symptome empfindet, was ja eigentlich für die Psoriasis-Patienten, glaube ich, – die Kliniker können das ja ergänzen, erst einmal ein relevanter Fragebogen ist –, der relevante Aspekte für die Patienten abbildet. Deswegen habe ich mich eigentlich eher gewundert, dass er nicht schon im Dossier war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (IVDP UKE): Das kann ich auch nicht sagen, aber ich kann auch kommentieren den Stellenwert des PSI, des Psoriasis Symptom Inventory Systems. Das wurde auf Anfrage der FDA entwickelt. Ich bin einer der Ko-Autoren der Validierungspublikation. Wir haben aber damit lediglich FDA-Kriterien erfüllt. Ich sehe dabei keinen Mehrnutzen für die Anwendung in Deutschland. Wir empfehlen den auch nicht für die Routine in Deutschland, wo wir den DLQI, den PBI haben, neben den Outcome Scores. Insofern ist er für uns in der Praxis nicht relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Vervölgyi? – Gut. – Weitere Fragen? – Herr Wenzel.

Herr Wenzel: Ich hätte noch eine Rückfrage an die Fachexperten. Herr Professor Augustin, Sie schreiben ja in Ihrer Stellungnahme, dass der PASI 100 – ich zitiere – „in keinem Fall als Endpunkt für die Bewertung anzusetzen ist.“ Nun haben wir hier doch auch bei PASI 100 deutlich positive Ergebnisse. Können Sie einmal darlegen, warum das eigentlich dann Quatsch gewesen ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin, Sie können auch auf die letzten 24 Anhörungen Bezug nehmen, wo Sie das erklärt haben, aber wir machen das jetzt noch einmal, weil das neue Jahr begonnen hat.

Herr Prof. Dr. Augustin (IVDP UKE): Danke, Herr Hecken, das wollte ich gerade auch so sagen. – Der PASI 100 ist nicht falsch, aber er ist nicht der Endpunkt, der in der Praxis eingesetzt wird, weil PASI 75 und 90 entscheidungsrelevanter sind. Man wird nicht warten, bis ein Patient PASI 100 erreicht, um eine Therapieentscheidung dann abzuwenden oder um das als Therapieziel zu erreichen. Das liegt daran, dass in Praxi PASI 90 und 100 von den Patienten praktisch nicht unterschiedlich erlebt werden,

weil auch bei PASI 90 schon weitgehende Abheilung da ist und dieser PASI insgesamt durchaus unter Praxisbedingungen anfällig ist. Der Grund, dass hier PASI 100 genommen wird und auch das IQWiG darauf sich ja immer wieder beruft, wird vom IQWiG so formuliert, dass dann ausgeschlossen ist, dass irgendwo am Körper noch Stellen verbleiben, wie es bei PASI 90 theoretisch sein könnte, die Patienten stark stören, also zum Beispiel, dass bei PASI 90 irgendwo noch ein Fleck an einer Stelle ist, die sehr belastend ist. Da kann man nur entgegnen: Die ganze Studienlage spricht dagegen, also auch bei PASI 90 haben wir schon eine hinreichende Patientenrelevanz wie in allen durchgeführten Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn das jetzt die Stelle ist, die sehr belastend sein könnte, wollen wir jetzt nicht diskutieren. Ich frage aber jetzt Herrn Dr. von Kiedrowski. Teilen Sie die Einschätzung von Herrn Augustin aus der Praxis?

Herr Dr. von Kiedrowski (BVVD): Also, ganz entscheidend ist natürlich auch, dass man da gucken muss. Der Patient in der Praxis rechnet ja nicht Prozente aus; sondern wir kommen eigentlich zunehmend dazu, dass wir einen absoluten PASI nehmen; also was überhaupt an Reströtungen in aller Regel da ist. Dies ist rein hypothetisch, wie Herr Augustin gerade schon sagte, zu postulieren. Ich habe ein komplettes Abheilen, aber dann einen den Patienten noch relevant störenden Restplaque, der überhaupt nicht angesprochen hat, während der gesamte restliche Körper sozusagen in Abheilung befindlich ist. Das gibt es in der Realität nicht. Insofern ist es ein gleichmäßiges Abheilen der Haut mit vielleicht Unterschieden noch in bestimmten Körperregionen, da gibt es Schnelligkeitsunterschiede, die untere Körperhälfte in aller Regel etwas langsamer, und ansonsten ist es ein Verlauf, den der Patient beurteilt und am Ende geht es darum, dass er einen sehr geringen PASI hat. Die Reduktion hängt ja vom Ausgangswert ab, und wenn jemand bei einem Ausgangswert von 25 mit PASI 75 zufrieden ist, werden Sie das in der Realität auf Dauer nicht haben. Denn da ist der Restwert, die Restfluoreszenz noch zu stark, und jemand, der einen Ausgangswert von 12 hätte, der ist manchmal auch mit einem PASI 60, 70 schon zufrieden, weil das, was übrig bleibt, ja das ist, was die Patienten dann in der Realität, im täglichen Alltagsleben, dann noch beeinflusst. Das ist dann nicht in der relativen Minderung, sondern in der absoluten Minderung zu sehen. Da ist es tatsächlich so, dass wir im Vergleich PASI-90-Reduktion, also fast komplette Erscheinungsfreiheit, geringe Reströtungen, minimale Restschuppung, die aber nicht mehr auf der Kleidung stört; dann auch einen guten DLQI haben, und dann ist der Patient zufrieden, und die Therapie wird einfach fortgeführt.

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

Frau Dr. Grell: Ich habe noch eine Frage zum Körpergewicht. Sie hatten ja ausgeführt, dass das Körpergewicht bei Psoriasis-Patienten häufig erhöht ist, sie adipös sind, jetzt hat AbbVie die Daten aus verschiedenen Registern eingereicht mit durchschnittlichem Körpergewicht von 85/87 Kilogramm, das würde ja dem Durchschnittsgewicht der Altersgruppe in Deutschland entsprechen, so von 30 an bei Männern. Also, wie viele Patienten sind denn ungefähr im Erwachsenenalter über 100 Kilo in Ihrer Praxis so bei Psoriasis? Sind das 10 Prozent, sind es 60, sind es 80 Prozent?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (IVDP UKE): Die Daten, die wir auch immer wieder anmahnen zum Körpergewicht bei Psoriasis, sollten dahin gehend korrigiert werden, dass man das mittlere Gewicht beider Geschlechter nimmt bei der gegebenen Geschlechterverteilung, und das sind ganz gleichlautend über

die Jahre 86 Kilo ungefähr aus dem Register PsoBest heraus. In Praxi sehen wir in der Tat einen bedeutenden Anteil, mindestens 25, 30 Prozent von Patienten, die stark adipös sind und 100 Kilo und mehr haben. Ich weiß nicht, ob Herr von Kiedrowski das genauso erlebt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Er nickt.

Herr Dr. von Kiedrowski (BVVD): Ich könnte es nicht in Prozent ausdrücken, aber der Anteil ist natürlich gerade in dieser Erkrankung eben doch deutlich höher als jetzt bei anderen Hauterkrankungen, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Dann würde ich Ihnen noch die Möglichkeit geben, aus Ihrer Sicht die letzte Stunde 10 Minuten zusammenzufassen. – Herr Hutt, bitte schön.

Herr Dr. Hutt (LEO): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Kurze Zusammenfassung. Vielen Dank für die Gelegenheit, hier das Dossier noch einmal zu diskutieren. Wir haben hier festgestellt, dass es im Detail doch etliche Fragezeichen noch gibt. Wir versuchen die durch entsprechende Stellungnahmen dann auch halt zu beantworten. Wir werden einige Dinge – das haben wir schon miteinander vereinbart – nachreichen, also wir werden vor allem zu den UEs dann noch entsprechend etwas nachliefern. – Vielen Dank und einen schönen Tag noch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir bedanken uns bei Ihnen für Ihr Kommen für das Beantworten der Fragen. Und, wie gesagt, wichtig ist die Gesamtübersicht UEs, damit wir eben sehen, dass da keine manipulative Auswahl getroffen worden ist. Dann können wir an dieser Stelle die Sitzung unterbrechen und machen um 13 Uhr weiter mit den multiplen Myelomen, damit wir andere Therapiegebiete heute auch abdecken können.

Bis 13 Uhr unterbreche ich die Sitzung. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12.20 Uhr