

# Mündliche Anhörung



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

## **hier: Wirkstoff Guselkumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 9. April 2018  
von 13:00 Uhr bis 13:57 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Drechsler  
Frau Lupp

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

Herr Dr. Dykukha  
Frau Dr. Sickold

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

Herr Ebner  
Frau Friedrich

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

Herr PD Dr. Eisele  
Herr Dr. Gruppe  
Herr Mensch  
Herr Dr. Sindern

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Bahr  
Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Frau Dr. Steck  
Herr Weißflog

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

Frau Dr. Hacker  
Herr Dr. Stegmeier

Angemeldeter Teilnehmer des **Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen (BVDD):**

Herr Dr. von Kiedrowski

Angemeldeter Teilnehmer des **Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG):**

Herr Prof. Dr. Augustin

Angemeldeter Teilnehmer vom **Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck (UKSH):**

Herr Prof. Dr. Thaci

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a Guselkumab. Basis des heutigen mündlichen Anhörungsverfahrens ist das Dossier und die vorliegende Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Februar 2018. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Janssen-Cilag, als Fachgesellschaften die Deutsche Dermatologische Gesellschaft und Herr Professor Dr. Thaci von der Universität Lübeck, Institut für Entzündungsmedizin, als weitere pharmazeutische Unternehmer Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG, Bristol Myers Squibb, MSD SHARP & DOHME, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate, Novartis und Almirall Hermal, von den Verbänden der Bundesverband der deutschen Dermatologen und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss für das Protokoll jetzt wieder die Anwesenheit feststellen. Für Janssen-Cilag müssten da sein Herr Privatdozent Dr. Eisele, Herr Dr. Gruppe, Herr Mensch und Herr Dr. Sindern. Dann haben wir aus den Fachgesellschaften und von den Verbänden zum einen Herrn Dr. von Kiedrowski vom Bundesverband der deutschen Dermatologen, Herrn Prof. Dr. Augustin von der DDG – ihn habe ich auch gesehen –, und Herrn Professor Dr. Thaci vom Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Dann müssten da sein Frau Drechsler von Abbvie, Frau Lupp von Abbvie, Herr Dr. Dykukha von Almirall, Frau Dr. Sickold von Almirall, Herr Ebner von Bristol, Frau Friedrich von Bristol, Herr Bahr von Medac und Herr Dr. Erdmann von Medac, immer noch da, Frau Dr. Steck von MSD, Herr Weißflog von MSD, Frau Dr. Hacker von Novartis – Herr Dr. Stegmeier fehlt immer noch –, dann Herr Rasch und Herr Werner vom vfa. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich habe bereits gesagt, die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Februar 2018 und die dazu abgegebenen Stellungnahmen sind Basis des heutigen Anhörungstermins. Allgemeiner geschäftsleitender Hinweis: Wir führen wie üblich wieder Wortprotokoll, deshalb jeweils Namen, entsendendes Unternehmen bzw. Fachgesellschaft nennen und Mikrofon benutzen, wenn Sie das Wort ergreifen.

Wir sollten dem pharmazeutischen Unternehmer wie üblich die Gelegenheit geben, einleitend zur Dossierbewertung Stellung zu nehmen. Mich würde interessieren, insbesondere mit Blick auf die Kliniker, wie sie den Stellenwert von Guselkumab im Vergleich zu den kürzlich bewerteten Antikörpern im Anwendungsgebiet bewerten, wie der Stellenwert von Antikörper-Therapien in der Therapie der Psoriasis vulgaris nach Versagen von topischen Basistherapeutika eingeschätzt wird, und wie Sie das Sicherheitsprofil von Guselkumab einschätzen: Gibt es Langzeitsicherheitsdaten – das ist jetzt eine Frage auch an den pharmazeutischen Unternehmer – oder wann ist gegebenenfalls mit solchen zu rechnen? Wie sind die von der EMA adressierten Infektionen der oberen Luftwege und andere Fragestellungen einzuschätzen? Ist das beherrschbar, kann man damit umgehen? Ist das einigermaßen zu handeln? Das sind so zwei, drei Fragen, über die wir uns auf alle Fälle unterhalten sollten. Jetzt würde ich aber zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen. Wer macht das? Herr Dr. Sindern, bitte.

**Herr Dr. Sindern (Janssen):** Vielen Dank, sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, für die Möglichkeit zu einleitenden Worten in dem Stellungnahmeverfahren. Ich möchte beginnen und zunächst meine Kollegen und ihren jeweiligen Zuständigkeitsbereich vorstellen: Herr Privatdozent Dr. Eisele, Facharzt für Hämatologie und Onkologie, der für methodische Fragen

zuständig ist und den Sie bereits aus früheren Anhörungen kennen, sowie daneben Herr Alexander Mensch, der hauptverantwortlich an der Dossiererstellung gearbeitet hat, sowie Herr Dr. Taubert Gruppe, der als Fachbereichsleiter in der Medizin für Guselkumab zuständig ist. Mein Name ist Jörn Sindern, und ich leite die Abteilung Marktzugang bei Janssen. In der Nutzenbewertung war insbesondere die Frage nach der Aussagesicherheit aufgrund des Zuschnitts der VOYAGE-Studien wichtig. Auf diese Frage möchte ich hier besonders eingehen nach einer kurzen Einleitung.

Guselkumab ist eine bereits sehr gut untersuchte Substanz. Allein in der Indikation Psoriasis liegen aus klinischen Prüfungen Daten zu circa 2.500 mit Guselkumab behandelten Patienten vor, davon knapp 900 aus Phase-III-Studien. Mit dem Dossier haben wir die Daten aus drei vergleichenden Studien vorgelegt, die sowohl die Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen, die Teilpopulation A, als auch die Populationen, die bereits auf eine systemische Therapie nicht angesprochen haben oder bei denen Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten vorliegen, die Teilpopulation B, umfassen.

In der Teilpopulation A haben wir die POLARIS-Studie, in der Guselkumab gegen Fumarsäureester verglichen wird. Es handelt sich um eine in Deutschland durchgeführte Studie, für die wir bei der Konzeption die frühe Beratung des G-BA eingeholt haben, um die formalen Anforderungen abzubilden, die für die Akzeptanz der Studie wichtig waren. Hier sprachen die Patienten unter Guselkumab nicht nur signifikant früher im Vergleich zu Fumarsäureester an, sondern erreichten die PASI-100-Response sowie den absoluten PASI-Score  $\leq 1$  auch signifikant häufiger, um zwei besonders relevante Endpunkte zu nennen. Damit konsistent zeigte sich eine deutliche Überlegenheit bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen an dem DLQI-Score bei und der Verträglichkeit. Insgesamt sehen wir daher einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen; zu diesem Ergebnis kommt auch das IQWiG bei seiner Nutzenbewertung. In der Teilpopulation B stützen wir unsere Aussagen zum Zusatznutzen auf die beiden Studien VOYAGE 1 und 2, für die wir eine Meta-Analyse berechnet haben. Für die VOYAGE 1 liegen zudem Daten aus einer Langzeitanalyse vor, in der die Endpunkte zu Woche 48 bestimmt wurden. Auch in der Population B ergaben sich große Vorteile unter Guselkumab in Bereich der Morbidität und Lebensqualität, diesmal im Vergleich zu Adalimumab; Guselkumab zu Adalimumab hinsichtlich der PASI-Response, wieder gemessen am PASI-100- und am absoluten PASI-Score  $\leq 1$  zu Woche 24 und langfristig zu Woche 48 signifikant überlegen. Wir haben auch die anhaltende PASI-90-Response bestimmt, das heißt, den Anteil der Patienten, die sowohl zu Woche 24 als auch für Woche 48 angesprochen haben. Auch dieser Anteil ist unter Guselkumab deutlich größer als unter Adalimumab, was für die langfristige und nachhaltige Wirkung von Guselkumab spricht. Zudem zeigen sich diese konsistenten positiven Ergebnisse auch in der Lebensqualität sowohl in der Meta-Analyse als auch langfristig zu Woche 48.

Das IQWiG bestätigt die ausschließlich positiven Effekte von Guselkumab, sieht aber bei der Aussagesicherheit trotz der Meta-Analyse maximal einen Hinweis, primär aufgrund von Fragen hinsichtlich des Zuschnitts der Daten, womit ich zu der eingangs erwähnten Frage kommen möchte. Der im Dossier verwendete Zuschnitt ist aus unserer Sicht geeignet, die Patienten der Teilpopulation B abzubilden, und auch das IQWiG sieht in dem Zuschnitt eine hinreichende Annäherung an die relevante Patientenpopulation. Wir sind der Auffassung, dass wir mit den zusätzlichen Analysen diese Unsicherheiten ausräumen konnten.

Welche Patienten haben wir im Dossier analysiert? Patienten, die eine vorherige systemische Therapie aus anderen Gründen als Kontraindikation, Unverträglichkeit oder unzureichendem Ansprechen abgebrochen haben, sind laut Zulassung grundsätzlich für eine Therapie mit Guselkumab geeignet und kommen aufgrund ihrer systemischen Vortherapie für Teilpopulation B infrage. Daher sind wir der Auffassung, dass dieser Zuschnitt die Teilpopulation B adäquat abbildet. Zur Untersuchung der Kon-

sistenz und Robustheit der Daten im Dossier erfolgte nun ein neuer Zuschnitt, bei dem wir nur die Patienten, die eine vorherige systemische Therapie aufgrund von unzureichendem Ansprechen, Kontraindikation oder Unverträglichkeit abbrechen, berücksichtigt haben. Patienten, die die vorherige Therapie aus anderen Gründen abgebrochen haben, wurden zur Bildung der neu zugeschnittenen Teilpopulation B ausgeschlossen. Außerdem haben wir Patienten mit einem DLQI  $\leq 10$  im neuen Zuschnitt nicht ausgeschlossen. Für den neuen Zuschnitt wurden aber die Subgruppe DLQI  $< 10$  versus  $\geq 10$  mitgeführt und wir sehen keinen Einfluss der Subgruppe auf die Effekte. Auch das zeigt die Robustheit der Ergebnisse. Insgesamt bestätigt die Analyse die im Dossier gemachten Aussagen. Die Ergebnisse zeigen konsistente Effekte in der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen wie im Dossier beschrieben, wodurch sich insgesamt die Robustheit der Daten erhöht.

Aus unserer Sicht wären damit die Zweifel hinsichtlich der Aussagesicherheit, wie vom IQWiG geäußert, vollständig ausgeräumt. Weitere Punkte wie die nicht herangezogenen Endpunkte konnten wir ebenfalls im Rahmen der Stellungnahme adressieren. Insofern sehen wir für die Teilpopulation B nach wie vor einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen, insbesondere aufgrund der langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen gemessen am PASI 100. Damit will ich meine einleitenden Worte schließen, und wir stehen für Ihre Fragen zur Verfügung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern. Vielleicht können Sie noch zwei, drei Takte zu dem Sicherheitsprofil sagen; da habe ich ja gefragt, ob es mittlerweile Langzeitsicherheitsdaten gibt, oder wann mit diesen zu rechnen ist. Ich habe die von der EMA adressierten Infektionen der oberen Luftwege angesprochen. Ist da irgendetwas unterwegs?

**Herr Dr. Sindern (Janssen):** Dazu übergebe ich an den Kollegen Herrn Gruppe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Herr Gruppe, bitte.

**Herr Dr. Gruppe (Janssen):** Es liegen aktuell Daten vor für Woche 100, die sind auch schon veröffentlicht, zeigen ein konsistentes Sicherheitsprofil zu den Daten, die wir auch für Woche 48 vorliegen haben. Es gibt keine weiteren Hinweise, dass Infektionen der oberen Atemwege speziell unter Guselkumab-Therapie auftreten, sondern sie sind vergleichbar einmal zu den zu Adalimumab zu Woche 48 und zu Placebo.

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

**Frau Bickel:** Der EPAR adressiert ja noch weitere Sicherheitsfragestellungen, einmal die Malignitäten. Könnten Sie dazu eine Aussage treffen? Dann im Hinblick auf die vermehrten kardiovaskulären Ereignisse, und das Dritte ist, dass unter der Therapie mit Guselkumab ein Patient Selbstmord begangen hat und vier Patienten die Absicht hatten, Selbstmord zu begehen. Dazu würde ich gern auch noch einmal Ihre Ausführungen wissen.

**Herr Dr. Gruppe (Janssen):** Zunächst einmal zu den Malignitäten. Insgesamt wurden acht Malignitäten berichtet unter Guselkumab-Therapie. Diese sind vergleichbar zu den anderen Therapeutika in der Plaque-Psoriasis; es ergaben sich keine weiteren Auffälligkeiten. Das Auftreten, also die Art der Neoplasien ist vergleichbar mit den altersspezifischen Gegebenheiten in der Normalbevölkerung. Die zweite Frage, die kardiovaskulären Ereignisse: Hier sehen wir in der Gesamtschau der VOYAGE-1 und VOYAGE-2 Phase-III-Studien mit insgesamt knapp 1.600 therapierten Patienten unter Guselkumab keinen Hinweis für das erhöhte Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, lediglich in der

NAVIGATE-Studie gegen Ustekinumab zeigte sich numerisch ein Fall mehr kardiovaskulärer Ereignisse, das heißt, zwei unter Guselkumab im Vergleich zu einem unter Ustekinumab.

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

**Herr Dr. Gruppe (Janssen):** Genau, der Suizid noch! Auch hier, ja, wir hatten einen durchgeführten Suizid. Hierbei handelte es sich um einen 43-jährigen Patienten, der schon zum Einschluss in die Studie Depressionen in der Vorgeschichte berichtet hatte, und es kam während der Studiendauer zu Woche 60 zu einem unerwünschten Ereignis, dass er wieder auch die Depression geäußert hatte. Er war unter Citalopram-Behandlung. Dieser Fall wurde ausführlich untersucht und wurde nicht im Zusammenhang mit Guselkumab gesehen.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Sie haben in Ihrer Stellungnahme die Unsicherheiten adressiert durch die nachgereichten Unterlagen oder nachgereichten Daten, die Sie für beide Fragestellungen geliefert haben, die aus unserer Sicht jetzt die Teilpopulation wie sie auch benannt ist für die zVT abbildet. Ich hätte noch zwei Fragen dazu. Das eine betrifft Fragestellung 1. Da würde mich einfach einmal interessieren, Sie hatten Daten zum PSSD, also zu der patientenberichteten Symptomatik nachgereicht aus der POLARIS-Studie und auch zum ss-IGA; im Dossier hatten Sie aber geschrieben, dass diese Daten gar nicht erhoben worden wären. Da würde mich interessieren, wie es dazu kommen konnte. Das andere betrifft die Auswertung des NAPS1, also des Nagelbefalls. In der Studie war ja eine Erscheinungsfreiheit am Nagelendpunkt und soweit ich oder wir das richtig gelesen haben, ist es so, dass dieser Endpunkt bei den Patienten erhoben worden ist, die zu Beginn auch Nagelbefall hatten. Jetzt haben Sie Daten nachgereicht, die aber die komplette Teilpopulation umfassen, und jetzt ist die Frage: Wie sind Sie mit den Patienten umgegangen, bei denen der Nagelbefall gar nicht erhoben worden ist, also die zur Baseline gar keinen Nagelbefall hatten? Einerseits bei den Patienten zum Anteil der Patienten mit Ereignis und andererseits aber auch: Wie sind Sie umgegangen in den Überlebensanalysen, haben Sie direkt zu Beginn zensiert oder wie sind Sie da vorgegangen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? Herr Mensch. Bitte.

**Herr Mensch (Janssen):** Also die Daten zum PSSD und zum ss-IGA hatten wir gemäß SAP dann präspezifiziert, erst zum CSR erhoben und ausgewertet und deshalb erst zum späteren Zeitpunkt eingereicht. Also die wurden erhoben und das war auch bereits im Protokoll und im SAP so geplant. Zum Umgang mit den fehlenden Werten im NAPS1: Bei der Time-to-event-Analyse wurden die Patienten ohne Baseline-Wert, ohne Post-Baseline-Wert, dann zur Baseline zensiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Reicht das? – Okay. Dann Fragen noch? – Frau Dr. Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Mir geht es noch einmal um die Patientengruppe 2, warum Sie eigentlich erst jetzt diese Daten einreichen; denn Sie hatten ja schon in Ihrem Zulassungsdossier bei der EMA eine entsprechende Subgruppe gebildet und die Daten bewertet. Das Dossier hatten Sie ja bei der EMA schon im November 2016 eingereicht. Insofern verstehe ich nicht, dass Sie jetzt hier im Modul 4 die Daten eingereicht haben der ausschließlich jemals Vorbehandelten mit systemischen Therapien; das entspricht ja nicht der Vergleichsgruppe.

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

**Herr Mensch (Janssen):** Das ist richtig, wir haben einen neuen Zuschnitt präsentiert, und dabei ging es darum, dass wir die zVT adäquat abbilden wollten, das heißt, die naiven Patienten wurden herausgeschnitten, um quasi einen adäquaten Vergleich zur vom G-BA vorgegebenen zVT zu ermöglichen.

**Frau Dr. Grell:** Noch eine die Nachfrage: Bezieht sich Ihr „das ist richtig“ auch auf den Zeitpunkt, dass Sie es schon bei der EMA eingereicht haben, diese Subgruppe?

**Herr Mensch (Janssen):** Wir hatten ja quasi diese vom G-BA aufgemachten Teilpopulationen nicht in unseren VOYAGE-Studien so abgebildet. Das heißt, diese Teilpopulation haben wir erst zum Dossier ausgewertet und diese Analysen lagen uns zur Einreichung der Zulassungsunterlagen noch nicht vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Dann brauche ich Lesehilfe des EPAR durch Sie. Im EPAR, Seite 100/101, steht, dass Sie zwei Subgruppen gebildet haben. Eine für Patienten, die eine Kontraindikation hatten, eine „inadequate response or were not tolerant to any of the three non-biological systematic therapies“, also PUVA, Methotrexat und Ciclosporin; die zweite Gruppe war dann – die ist jetzt hier nicht so entscheidend – gegen Eterncept entsprechend, und dass Sie beide Male einen p-Wert berechnet haben. Das wird dann leider nicht dargestellt, sondern nur im Text erwähnt. Jetzt würde ich gerne wissen: Wo ist der Unterschied dieser Subgruppe, die Sie damals zur Behörde bei der EMA gegeben haben und der, die Sie jetzt nachgereicht haben?

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

**Herr PD Dr. Eisele (Janssen):** Die Daten, die Sie jetzt zitiert haben, die liegen mir jetzt nicht vor, deshalb ist es schwierig, da jetzt genau darauf einzugehen. Aber Herr Sindern hat es ja eben auch gerade schon gesagt und Herr Mensch auch noch einmal: Wir hatten eben für den Zuschnitt im Dossier versucht, die entsprechenden Teilpopulationen abzubilden und sind auch der Meinung, dass wir dies im Dossier adäquat gemacht haben, entsprechend haben wir auch die Daten präsentiert, und haben jetzt eben auf die Kritik des IQWiG reagiert und dann einen neuen Zuschnitt gemacht, um diese Unsicherheiten, die das IQWiG beschrieben hat, anzugehen. Also so muss man das kommentieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Mensch, ergänzend, dann Frau Grell.

**Herr Mensch (Janssen):** Vielleicht darf ich da noch ergänzen. Diese Subgruppe haben wir weiterhin im Dossier auch eingeschlossen; nur haben wir quasi den kompletten Zuschnitt noch einmal für die einzelnen Teilpopulationen vorgenommen. Das heißt, der Punkt, den Sie adressiert haben, bezieht sich auf die Subgruppe. Wir haben unsere Aussagen eben auf die Teilpopulationen bezogen, und diese Subgruppe ist nach wie vor in den Daten enthalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Also ich will jetzt hier nicht unterscheiden, ob wir das Subgruppe oder Teilpopulation nennen, denn das ist jedes Mal genau das Gleiche. Entscheidend ist ja, dass Sie bereits bei der EMA das damals eingereicht haben, und damals auch schon ausgewertet haben, und dass es für Sie nicht überraschend ist, dass Patienten, die ausschließlich bisher irgendwann im Laufe ihrer Krankheitsge-

schichte jemals eine systemische Therapie gehabt haben, dass das nicht adäquat diese Therapie ist, die der Bundesausschuss Ihnen als zweckmäßige Vergleichstherapie genannt hat. Denn die heißt nicht „irgendwann jemals systemische Therapie“. Insofern ist das für mich überhaupt nicht plausibel, dass Sie hier jetzt sagen, Sie haben das jetzt erst nachausgewertet. Ich meine, Sie sind doch auch als Janssen in London aufgetreten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, Herr Mensch.

**Herr Mensch (Janssen):** Da widerspreche ich Ihnen, dass man keinen Unterschied zwischen Subgruppen und Teilpopulationen macht, zum einen. Zum anderen: Die Daten, die wir bei der EMA eingereicht haben, umfassten auch unser Modul 5 im Dossier, das heißt, wir haben keine Daten vorenthalten. Der Zuschnitt, den wir präsentiert haben, deckt das Label ab und ist aus unserer Sicht auch eine adäquate Abbildung der jeweiligen Teilpopulation. Der neue Zuschnitt, den wir in der Stellungnahme präsentiert haben, ist lediglich dazu gemacht worden, um die Kritik des IQWiG zu adressieren und noch einmal die Robustheit und Konsistenz der Daten zu zeigen.

**Frau Dr. Grell:** Aufgrund welcher Daten möchten Sie denn jetzt einen Zusatznutzen haben? Aufgrund der Daten, die Sie ursprünglich eingereicht haben, also „jemals systemisch vorbehandelt“, oder die, die Sie jetzt in der Stellungnahme naheingereicht haben, die Sie auch schon bei der EMA eingereicht haben? Auf was soll es denn jetzt sein?

**Herr PD Dr. Sindern (Janssen):** Also wir sehen nach wie vor den Zuschnitt, wie wir ihn im Dossier gemacht haben, als adäquat – ich kann das jetzt nur noch einmal wiederholen – und den Zuschnitt, den wir jetzt in der Stellungnahme gemacht haben, wie gesagt, um die Robustheit der Daten zu zeigen. Das ist die Position dazu.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Eine kurze Ergänzung dazu, weil Sie gerade gesagt haben, die Daten, die Population, die Sie im Dossier vorgelegt haben, würden dem Label entsprechen. Das Label ist: bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Da ist von Vortherapie erst einmal überhaupt keine Rede, also kann das ja eigentlich gar nicht stimmen. Die Patientengruppe, um die es hier geht, sind erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien – dann kommt es – „nur unzureichend angesprochen haben, eine Kontraindikation haben oder unverträglich waren.“ – Also genau das, was Sie in der Stellungnahme vorgelegt haben. Also da ist tatsächlich, wie Frau Grell schon gesagt hat, nicht nachvollziehbar, wo das herkommt, was Sie mit dem Dossier eingereicht haben. Das bildet weder das Label ab noch die Population, um die es hier geht. Also ganz durchsichtig ist das nicht.

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

**Herr PD Dr. Sindern (Janssen):** Also, ich weiß nicht, ich glaube, wir haben jetzt alles dazu gesagt, was wir dazu sagen können und es aus unserer Sicht dargestellt.

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

**Frau Bickel:** Das IQWiG adressiert ja auch für die Patientengruppe A noch einen Punkt. Es war ja so, dass das in zwei Studienphasen unterteilt wurde, und es gab ja eben auch noch eine zweite Stu-

dienphase. Die wird ja vom IQWiG gar nicht betrachtet, weil eben die Ergebnisse zu dieser Studienphase eben laut Ihrer Aussage nicht vorliegen. Was ist denn mit diesen Ergebnissen?

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

**Herr Mensch (Janssen):** Das ist richtig, die Studie wurde in drei Phasen eingeteilt und der randomisierte Vergleich ist bis Woche 32 möglich, und wie SAP-präspezifiziert werden diese Daten im Rahmen des Studienberichts zu Woche 64 präsentiert. Das ist dann Ende des Jahres der Fall.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Reicht das, Frau Bickel? Dann noch einmal an die Praktiker die Frage, die ich eingangs angesprochen habe, damit wir da auch noch einmal eine kurze Zusammenfassung Ihrer Stellungnahme bekommen, wie Sie den Stellenwert im Vergleich zu den kürzlich bewerteten Antikörpertherapien und insgesamt nach Versagen von topischen Basistherapeutika sehen. Gehen wir einfach der Reihe nach durch, fangen wir rechts an. Herr Dr. von Kiedrowski, vielleicht Sie zunächst.

**Herr Dr. von Kiedrowski (BVDD):** Guselkumab im Vergleich zur topischen Basistherapie, ist natürlich wie Äpfel mit Birnen zu vergleichen, das kann man nicht. Der Stellenwert dieses Antikörpers ist sicherlich als sehr hoch anzusehen; die Ergebnisse zeigen ja ein deutlich höheres Ansprechen im Vergleich zu den Präparaten, die jetzt vorbesprochen waren aus der Gruppe Anti-IL-17. Insofern ist das sicherlich eine therapeutische Option, die auch in der täglichen Praxis Anwendung finden wird, finden muss, weil es dort immer wieder einen Teil Patienten gibt, die sowohl primär eine sehr schnelle und auch sehr gut ansprechende Therapieoption brauchen als auch für Patienten, die entsprechende Vortherapien haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Thaci und dann Herr Augustin.

**Herr Prof. Dr. Thaci (UKSH):** Ich stimme allen Posten von Dr. von Kiedrowski zu. Ich glaube, auch im klinischen Alltag widerspiegelt sich, dass die neuen Therapieoptionen auch benötigt werden, und mit Anti-IL-23 haben wir unser Spektrum deutlich erweitert. Das zeigt sich auch in Head-to-Head-Studien, wo wir in der Radiologie diese Möglichkeit haben oder die Gelegenheit, wirklich auch die Präparate untereinander zu vergleichen, sei das Adalimumab, sei es auch mit Fumarsäureestern, und dort sehen wir wirklich nicht nur in einem Aspekt, sondern in allen Aspekten einen deutlich signifikanten Unterschied, der klinisch, aber auch wissenschaftlich relevant ist.

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

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Auch meinerseits Zustimmung zu den beiden Kollegen. Dieses Präparat Guselkumab ist das achte Biologikum für die Indikation Plaque-Psoriasis und auf der anderen Seite das erste der vierten und damit neuen Wirkstoffgruppe der Anti-IL-23-p19-Antagonisten. Die Frage ist für uns tatsächlich, welchen Stellenwert dieses Präparat in der Versorgung jetzt und in Zukunft hat. Die Antwort: Es ist dies die Wirkstoffklasse mit der bislang höchsten Ansprechquote aus der klinischen Forschung und eine Wirkstoffgruppe, die bei der bisher gezeigten guten Verträglichkeit und Sicherheit eine deutlich höhere Ansprechquote, einen höheren Nutzen auch aus Patientensicht erwarten lässt als die bislang eingesetzten Wirkstoffgruppen, zumindest die der TNF-Antagonisten, von denen wir ja etliche in der Versorgung haben, und des Anti-IL-12/23-Antikörpers. Insofern begrüßen wir diese Einführung aus Sicht der Fachgesellschaft und sehen in der derzeitigen Studienlage tatsächlich, dass sich eine Indikation einstellen wird in der Versorgung zum einen bei denjenigen, die

bereits vorexponiert waren und Wirkverluste hatten auf die bestehenden Antikörper, zum anderen aber auch bei denjenigen, die naiv sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich schaue in die Runde. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe eben noch eine Frage zum NAPS-Wert vergessen, und zwar hatten Sie gesagt, dass die PASI erhoben wurde tatsächlich bei Patienten, die zu Beginn auch Nagelbefall hatten. Wie viele Patienten hatten denn zu Beginn Nagelbefall? Diese Information haben wir gar nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Mensch bitte.

**Herr Mensch (Janssen):** Wie in der Nutzenbewertung des IQWiG bereits angedeutet können wir bestätigen, dass das circa 60 Prozent waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi noch einmal.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Genauere Zahlen als 60 Prozent haben Sie da nicht jetzt? „Circa“ ist ein bisschen knapp.

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

**Herr Mensch (Janssen):** Uns liegen selbstverständlich auch genaue Zahlen vor. Das sind in der VOYAGE1-Studie im Guselkumab-Arm 108 Patienten, im Adalimumab-Arm 112 Patienten. In der VOYAGE2 sind das im Guselkumab-Arm 182 Patienten und im Adalimumab-Arm 88 Patienten. Das entspricht circa 60 Prozent übergreifend.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi, das haben Sie jetzt sofort nachgerechnet, nicht? Alles klar? Dann haben wir das jetzt plausibilisiert und sind wieder einen Schritt weiter auf dem Weg zur vollendeten Evidenz. – Weitere Fragen? – Keine? Doch, Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe zwei Fragen. Die eine Frage betrifft Ihre Langzeitsicherheitsdaten, die dann in Studien erhoben werden sollen. Das sind ja zwei Studien, die 3001 und 3002; also im EPAR steht, dass das randomisiert-kontrollierte Studien sind. Was sind das für Studien, können Sie da noch einmal Auskünfte geben, gegen was das kontrolliert ist? Das ist die eine Frage. Die zweite Frage betrifft die Antikörperbildung; das wird ja auch im EPAR adressiert. Vielleicht können Sie dazu auch noch einmal etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Gruppe, bitte.

**Herr Dr. Gruppe (Janssen):** Bei den Studien, die Sie da angesprochen haben, handelt es sich um die VOYAGE 1- und VOYAGE 2-Studie, unsere Phase-III-Studien, die sind, wie Sie auch gerade gesagt haben, unsere randomisierten Studien einmal mit einem Placebo-Arm und einem Adalimumab-Arm, wobei die VOYAGE 1 eine randomisierte Zeit bis Woche 48 hat, die VOYAGE 2 bis 28. Bei der VOYAGE 2 geht es dabei dann noch darum, nach den 28 Wochen bei den Respondern auf Guselkumab einen Auslassversuch durchzuführen.

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

**Frau Bickel:** Aber dann noch einmal: Das sind Longterm-Safety-Studien, also der Final Report ist Mai 2021. Das sind aber keine kontrollierten Daten mehr, die da kommen, sondern nur noch – –

**Herr Dr. Gruppe (Janssen):** Genau, dabei handelt es sich dann nur noch um Langzeitdaten für Patienten, die nur rein auf Guselkumab orientiert sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Ja, bitte schön, Herr Marx.

**Herr Dr. Marx:** Wir haben eine Frage zur Kontrolle mit Adalimumab – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die Antikörper haben wir noch, nur vor die Klammer gezogen. dann Herr Marx. – Machen wir gerade noch die Antikörper.

**Herr Dr. Gruppe (Janssen):** Sie meinen wahrscheinlich neutralisierende Antikörper. Wir haben keinen Hinweis für das erhöhte Auftreten von neutralisierenden Antikörpern, auch nicht nach einem Wiedereinsetzen, nachdem eine Pause in der Guselkumab-Therapie durchgeführt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – So, jetzt Herr Marx noch einmal, Entschuldigung.

**Herr Dr. Marx:** Meine Frage betrifft die Anwendung von Adalimumab. Laut Fachinformation ist vorgesehen, dass bei einem unzureichenden Ansprechen unter Adalimumab das Dosierungsintervall auf wöchentlich verkürzt wird. Haben Sie Informationen dazu, inwiefern das in der Studie erforderlich war bzw. durchgeführt wurde?

**Herr Dr. Gruppe (Janssen):** Das ist wahr, in den VOYAGE 1- und -2-Studien wurde dies nicht durchgeführt; zu dem Zeitpunkt der Studiererstellung lag auch diese Typ-2-Variation in der Fachinformation von Adalimumab noch gar nicht vor. Insgesamt haben wir aber nur zwei Studienabbrecher im Adalimumab-Arm in Woche 16 aufgrund mangelnder Wirksamkeit, daher wahrscheinlich auch zu vernachlässigen.

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

**Herr Dr. Marx:** Weitere Frage: In den beiden VOYAGE-Studien war unter anderem Chloroquin als erlaubte Zusatzmedikation zugelassen. Haben Sie Informationen dazu, in welchem Ausmaß Chloroquin eingesetzt wurde?

**Herr Dr. Gruppe (Janssen):** Habe ich aktuell keine Daten im Kopf, kann ich Ihnen nicht beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wichtig für Sie, Herr Marx? Soll man einmal nachgucken, also dass sie das uns dann noch nachliefern könnten. – Herr Thaci.

**Herr Prof. Dr. Thaci (UKSH):** Vielleicht aus Sicht des Klinikers: Chloroquin verbessert nicht die Psoriasis, sondern im Gegenteil, kann die Psoriasis verschlechtern. Und auch, wenn es eingesetzt wäre, würde es eigentlich nicht dazu beitragen, dass das Gesamtergebnis besser wäre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen? Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe noch eine Frage an Sie, Professor Augustin als Fachgesellschaftsvertreter. Sie hatten in Ihrer Stellungnahme auch das Studiendesign in der Gruppe A insofern kritisiert, als dass Sie gesagt haben, Fumarsäure sei problematisch als Komparator. Gleichzeitig haben Sie jetzt gesagt,

Sie sehen den Stellenwert sehr hoch, höchste Ansprechraten im Vergleich. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen.

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

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Danke für die Frage. Das schließt sich nicht aus. Das eine ist, dass wir sowohl in der First- wie auch in der Secondline-Therapie durchaus eine Indikation sehen für Guselkumab potenziell im Firstline-Bereich bei besonders hohen Schweregraden. Das sind solche, wo wir Fumaderm oder Fumarsäureester nicht mehr einsetzen würden, die nehmen wir eher bei Fällen eines mittelschweren Befalls. Unsere Kritik bezog sich darauf, dass im Studiendesign im Firstline-Arm, also in der Gruppe A, ein erwartetes Ergebnis einer haushohen Überlegenheit vorkam von Guselkumab und auch von den Vor-Antikörpern, die hier besprochen wurden, im Vergleich zu Fumaderm und hier tatsächlich nicht nur Äpfel mit Birnen verglichen wurden, sondern Patienten zugemutet wird, über einen Verlauf von 16 Wochen oder gar 20 Wochen sogar diese Therapie zu ihrem Nachteil zu erhalten. Das sollte nicht sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, okay? Okay. – Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Professor Augustin, wenn das so eindeutig und klar ist, dann verstehe ich nicht, dass die Studie hier vornehmlich in Deutschland durchgeführt wurde oder rein in Deutschland.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Die Studie wurde in Deutschland durchgeführt, weil nur in Deutschland Fumarsäureester bislang zugelassen waren. Oder was meinen Sie?

**Frau Dr. Grell:** Nein. Wenn aber diese Vorbehalte so groß sind, dann verstehe ich gar nicht, dass Sie Studienzentren in Deutschland fanden.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Ich glaube, Herr Thaci möchte das kommentieren.

**Herr Prof. Dr. Thaci (UKSH):** Ich glaube, Fumarsäureester ist die Firstline-Therapie bei 80 bis 90 Prozent der Patienten. Wenn Sie das Firstline vergleichen, dann müssen Sie fairerweise das Präparat nehmen, das eigentlich auch am meisten verwendet wird. Das ist auch der Grund, warum es eigentlich der direkte Vergleich zu Fumarsäureester ist und nicht zu einem anderen Präparat. Fumarsäureester, wenn wir das klinisch einfach vergleichen, die Daten sehen, der Unterschied ist für uns so gravierend, dass ich, wenn ich bei der Firma gewesen wäre, würde ich den Unterschied nicht „beträchtlich“, sondern wirklich „erheblich“ nennen, weil der Unterschied, den man sieht, den sieht man innerhalb von einer Woche. Also in einer Woche kann man schon als Kliniker den Unterschied sehen. Deswegen meinte auch der Professor Augustin, dass es für einen Kliniker ganz schwer ist, wenn einer in den anderen Arm kommt, Fumarsäureester, bis 24 Wochen, dann brauchen Sie nicht die 24 Wochen, den Unterschied kann man schon sehr früh sehen. Das ist der Grund, warum wir meinen, wir würden viel lieber auch einen kürzeren Zeitraum haben. Das haben wir auch gesagt, dass wir Studien, wo wir diese deutliche Überlegenheit auch innerhalb von einem kürzeren Zeitraum sehen, irgendwie auch berücksichtigen sollen. Aber ich glaube, das ist eher eine Entscheidung vom IQWiG, wie man das macht. Das war der Grund.

**Frau Dr. Grell:** Wenn die Erwartungshaltung bei Ihnen so groß ist, dann habe ich ja doch große Zweifel daran, da ja die Studie nicht verblindet war, und wir wissen ja, dass das eine erhebliche Auswirkung hat. Oder noch vielleicht, wenn Sie erlauben, eine Frage anschließend: Gibt es denn Studien zur verblindeten und nicht verblindeten Erhebung des PASI zur Interrater-Reliability?

**Herr Prof. Dr. Thaci (UKSH):** Es gibt Studien zur Interrater-Reliability und vor allem, dass Sie jetzt jemanden gut schulen können, auch einen der quasi auch kein Dermatologe ist, sondern Rheumatologe, der kann auch das genauso gut machen. Wir haben bei der Studie einfach ein PASI-Training gemacht bei allen Zentren. Das ist extrem wichtig, dass wir auch auf dem gleichen Level sind. Die Studie ist verblindet; denn es gibt eben einen Blinded Rater, der eigentlich mit der Therapie und mit den Ergebnissen gar nichts zu tun hat. Deswegen war es auch notwendig, dass wir nur Zentren einschließen, die die Möglichkeit haben, die Investigators zu trennen. Der eine bewertet nur die Wirksamkeit, das heißt, den Hautzustand eines Patienten, und der andere sorgt sich um die Sicherheit, schaut die Ergebnisse an, da wir anhand der Ergebnisse das leider nicht so verblinden können, dass wir sagen können, ein Patient nimmt kein Fumarsäureester, weil da die Blutergebnisse manchmal ein bisschen zu eindeutig sind. Um das auszuschließen, war die Studie so unterteilt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie noch ergänzend, Herr Augustin?

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Professor Thaci hat Recht, dass es auf der Ebene des PASI eines objektiven Befundes verblindet war durch eine zweite Investigator-Person. Das Problem ist eben, dass das, was vom Patienten kommt, natürlich nicht verblindet sein kann, sondern unmittelbar die Symptome waren. Das ist der Teil der Problematik, dass von vornherein nach wenigen Tagen schon klar wird, wer Fumarsäureester bekommt oder eben das Vergleichspräparat. Und da fängt es an, dann schieft zu sein, abgesehen von den Nachteilen, die für diejenigen entstehen, die in den Fumarsäureester-Arm kommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr von Kiedrowski bitte.

**Herr Dr. von Kiedrowski (BVDD):** Wir haben eigentlich schon in den vorherigen Stellungnahmen immer wieder darauf hingewiesen, dass die Vorgabe, was zweckmäßige Vergleichstherapie ist, mittlerweile eigentlich eine selbstgemachte Problematik darstellt. Sie können ein modernes Biologikum nicht mit den etablierten konventionellen Systemtherapeutika vergleichen. Es sind verblindete Rater gewesen, das sind Mitarbeiterinnen auch bei mir aus der Praxis, die jeden Tag Psoriasispatienten sehen und die in der Erhebung der Scores absolut zuverlässig sind. Aber wenn Sie ein Präparat vergleichen, dass nach zwei Wochen eine Fast-Erscheinungsfreiheit hinbekommt, die der Patient merkt und die auch der Rater sieht und aus dem täglichen Klinikalltag wir Fumarsäurepatienten haben – was ja nach wie vor auch das am häufigsten verwendete ist – wo wir den Patienten motivieren müssen, über Woche 8, über Woche 12, bis er sichtbar merkt, dass es besser wird, dann glaube ich auch, dass klar ist, dass diese Vergleiche in Zukunft eigentlich nicht mehr Zweckmäßigkeiten sind, wenn Sie solche Präparate hier vergleichen. Aber die Vorgabe gibt das IQWiG. Und wenn Sie eine zweckmäßige Vergleichstherapie für solche Präparate wollen und dann eben Fumarsäureester nehmen, die in Deutschland halt immer noch eine zweckmäßige Therapie, aber nicht im Vergleich mit Biologika sind, dann ist auch klar, dass der Patient und auch der Rater nach einer gewissen Zeit einfach den Unterschied merkt. Das geht gar nicht anders, wenn Sie diese Patienten sehen, dann können Sie jemandem, der nach zwei Wochen erscheinungsfrei ist, dann – raten sie die – aber dann ist dem Rater auch klar, dass das nicht der Regelfall unter Fumarsäure sein kann. Das ist der klinische Alltag in der Praxis. Da dauert es eben, wie gefordert, 12 bis 16 oder 24 Wochen, aber eben nicht bei den modernen Medikamenten; da können Sie jedes Biologikum nehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nur eine kurze Korrektur: Sie brauchen das IQWiG nicht zu beschimpfen wegen der zVT, wir bestimmen die zVT.

(Herr Dr. von Kiedrowski (BVDD): Dann nehme ich das zurück und beschimpfe den G-BA! – Heiterkeit)

– Nein, ich sage nur: Ich meine, wir diskutieren das ja auch, das ist ganz klar und das leuchtet sogar mir als Juristen ein, dass es außerordentlich schwierig ist, in irgendeiner Form beim Fumarsäureester, wo man eine sehr lange Zeit braucht, bis etwas ersichtlich ist, zu sagen, ja, jetzt müssen wir eben versuchen, zu verblinden, müssen wir irgendwie gucken, während die moderneren Produkte, wenn sie wirken, sehr schnell zur Besserung führen. Ob das ein hausgemachtes Problem ist oder ob das eine unvermeidliche Ratio aus der Darstellung des Behandlungsalltages ist, ist eine andere Frage. Aber die Problematik ist auf alle Fälle aufgrund der völlig unterschiedlichen Ansprechzeiten da; vor diesem Hintergrund muss man das natürlich sehen. – Jetzt habe ich Herrn Vervölgyi und Herrn Eyding.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich wollte nur ganz kurz etwas zu den Ansprechraten und zu der Ansprechzeit sagen, vor allen Dingen zu den Zeiträumen, über die wir sprechen. Wenn man sich allein schon den PASI 75 anschaut, dann sieht man, dass die Kurven eigentlich erst nach vier Wochen so richtig auseinandergehen; also von zwei Wochen, ich weiß nicht, ob das vielleicht ein bisschen kurz gefasst ist. Je höher man geht, klar, desto länger dauert es natürlich, PASI 100: erst nach zwölf Wochen gehen die Kurven auseinander. Aber zum Beispiel auch beim PASI 75 erst nach vier Wochen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die Studie geht 24 Wochen, da merkst du es doch schon relativ früh. Also, ich möchte jetzt hier vermeiden, in eine interne Diskussion zu kommen, die wir eigentlich nicht führen, wenn Sie da sind, aber wenn die Studie 24 Wochen geht und du siehst, dass das nach vier Wochen auseinanderläuft, dann wird es ab diesem Punkt schon ein bisschen schwierig. Okay. – Herr Eyding.

**Herr Eyding:** Ich habe eine Frage an Herrn Kiedrowski. Es klang ja, also es wurde ja gesagt, die Rater waren verblindet. Normalerweise heißt das ja, dass die auch für den Zeitpunkt der Erhebung verblindet sind. Sie haben jetzt gerade angedeutet, dass man das natürlich dann doch herausfindet, wenn man das nach drei Wochen sieht, dass es irgendwie schon so viel besser geworden ist, wie es unter Fumaderm nie auftreten kann. War der Rater dann für die Zeit doch nicht verblindet, oder konnte der das eigentlich nicht wissen, und der hat das dann hinterher vielleicht erahnen können, aber der war eigentlich auch für die Zeit verblindet, nicht nur für die Zuordnung am Anfang?

**Herr Dr. von Kiedrowski (BVDD):** Natürlich war er die ganze Zeit über verblindet. Das sind auch ganz getrennte Vorgänge, also, der Blinded Rater hat nie die Akten gesehen, der hat immer nur den Patienten ausschließlich gesehen. Aber ich kann keinen raten lassen, der nicht das Krankheitsbild kennt und der dann auch Ansprechraten aus anderen Medikamenten kennt, auch aus dem täglichen Alltag. Insofern ist das nach Protokoll alles lege artis, aber die Medikamente sind einfach so unterschiedlich, dass auch Sie den Unterschied merken würden, ob Sie dieses Thema beherrschen oder nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt Vorsicht, Herr Eyding kennt sich aus. Wenn Sie gesagt hätten, „wenn Hecken es merken würde“, das wäre okay gewesen, aber – Herr Eyding, bitte.

**Herr Eyding:** Es geht um die Frage, ob der Rater wusste, wann der Patient die Medikation bekommen hat, oder ob der sozusagen Bilder gesehen hat, ohne dass er wusste, zu welchem Zeitpunkt die Medikation angefangen hat. Wenn er das nämlich nicht wusste, dann war er verblindet. Wenn er aber wusste, wann es das gegeben hat, dann konnte er aufgrund des Wissens um die Zeitdauer gewisse

Rückschlüsse ziehen, welche Therapie da gerade zum Einsatz gekommen ist. Das ist die entscheidende Frage für das vollständige Verblinden des Raters. Also das müssen Sie jetzt noch einmal ganz klar auf den Tisch legen. Wussten die Rater nicht, an welchem Zeitpunkt das Bild aufgenommen worden ist im Verhältnis zum Therapiebeginn?

**Herr Dr. von Kiedrowski (BVDD):** Bei einer Studie wird nicht nach Bildern – – Sie können eine Psoriasis nicht nach Bildern raten. Wie wollen Sie denn die Erhebung in einem Bild – – Also, der Rater sieht den Patienten live, und er sieht ihn vom ersten Tag der Studie an, er muss ja auch einen Basiswert erheben.

**Herr Eyding:** Das heißt, der Rater weiß, wann die Therapie bei dem jeweiligen Patienten begonnen hat?

**Herr Dr. von Kiedrowski (BVDD):** Sie beginnt bei allen Patienten, auch bei Placebo, immer am gleichen Tag, nämlich dann mit dem ersten Rating des Patienten. Das ist Studienprotokoll; das ist bei allen bisherigen Anhörungen nie anders gewesen.

(Zuruf)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, wir machen das jetzt, wir haben ja auch noch ein bisschen Zeit. Wobei man mir danach einmal die Alternative erklären soll, wie wir das dann mit Bildchen machen und so. – Frau Grell, Herr Eyding bitte.

**Frau Dr. Grell:** Dann hätte ich die Bitte, dass Janssen mir noch einmal ihr Modul 4 erklärt. Seite 536, die Extraktion der Studie 11 A, da heißt das Feld: „wenn Probanden, Patienten und diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführen oder diejenigen, die die Zielgrößen beurteilen, verblindet oder nicht verblindet ...“ Wie wurde die Verblindung vorgenommen?“ Da haben Sie hineingeschrieben: „Da es sich um eine Open-Label-Studie handelt, wurde keine Verblindung vorgesehen.“ Also war die Studie überhaupt mit einem verblindeten Rater oder nicht? Haben Sie hier falsch extrahiert oder was ist denn nun eigentlich los?

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

**Herr Mensch (Janssen):** Sowohl aus dem Protokoll als auch dem SAP als auch dem Modul 4 geht ganz deutlich hervor, dass die Studie – wir haben es „Assessor-blinded“ genannt, aber ich denke das ist synonym zu verwenden – dass der Rater verblindet war. Also ganz klares Ja, die Studie war Assessor bzw. Rater-blinded.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding, dann Herr Thaci, dann Frau Grell.

**Herr Eyding:** Also dann sehe ich es aber doch richtig, dass aufgrund der Tatsache, dass der Rater zwar verblindet war und es nicht mitgeteilt bekommen hat, welche Behandlung der Patient bekommen hat, aufgrund der stark unterschiedlichen Responseraten im Laufe der Behandlung schon eine Ahnung davon bekommen konnte, welcher Patient was bekommen hat aufgrund der Responseratenunterschiede, weil er nämlich wusste, wann bei dem Patienten, weil er ihn auch zur Baseline untersucht hat, wann sozusagen die Randomisierung stattgefunden hat. Er war also zu dem Zeitpunkt der Medikation nicht verblindet. Das ist ein entscheidender Punkt, wenn die Responseraten so unterschiedlich sind, dann können Sie das nämlich nicht so ganz verblinden – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, okay, dann sage ich jetzt aber einmal etwas, was ich auch als kritisch anmerken möchte und erkläre es ausdrücklich zu Protokoll: Dann müssen wir hier in diesem Gremium auch darüber diskutieren, ob wir in Zukunft Fumarsäureester noch als zVT nehmen. Denn wenn die in den Wirkungen so unterschiedlich sind und wenn die Begutachtung des Patienten mit Tag 1 mit Einschluss in die Studie beginnt und dann die Schlussfolgerungen – – Es sei denn, der Begutachter ist selber blind, dann kann er aber auch den PASI nicht erheben.

Wenn man das so signifikant sieht, dann wäre die Konsequenz, dass man sagt: Okay, dann muss man eben die wirksamen Biologika nehmen, da ist das möglicherweise gleich. Ob das dann allen gefallen wird, ist eine andere Frage, über die wir dann aber wirklich gesondert diskutieren. Mir wird das jetzt jenseits der Fragestellung, ob das wissenschaftlich interessant ist, so ein bisschen kleinteilig, dass ich frage: Begutachtet der anonym? Kriegt der irgendwelche Bildchen? Da muss ich wirklich sagen, darüber haben wir noch nie diskutiert. Für mich ist es ganz klar, um den PASI beurteilen zu können, dass ich mir den Patienten angucke, dass ich den Patienten in Augenschein nehme, nicht nur irgendwelche Bildchen, dann würde man sagen: Ja, die Bilder sind jetzt anders aufgenommen worden und da ist möglicherweise irgendetwas geschönt worden; da haben wir eben das Problem mit der zVT in der Gruppe A, weil eben der Wirkmechanismus von Fumarsäureester signifikant anders ist. Ich will jetzt hier nicht Partei ergreifen für den pharmazeutischen Unternehmer, ich will nicht Partei ergreifen für die Fachgesellschaften, deshalb sage ich: Dann müssen wir uns eben fragen: Ja, ist dann die zVT richtig oder ist dann einfach eine Verblindung nicht mehr möglich, wenn wir den Fumarsäureester reinnehmen? Das wäre die Konsequenz. Da müssen wir halt blind vertrauen, müssen wir eben auch schauen, dass es ohne Verblindung geht. Das will ich an der Stelle nur ausdrücklich einführen, weil beides zusammen irgendwie nicht passt. Deshalb gebe ich das hier ausdrücklich zu Protokoll. – Frau Grell bitte.

**Frau Dr. Grell:** Ich halte noch einmal fest: Das, was Sie extrahiert haben, ist nicht das, was Sie – – Also wir reden über POLARIS, über die Studie im Vergleich zu Fumarsäure. Da steht im IQWiG-Bericht, da haben Sie extrahiert im Modul 4, es war offen. Sie sagen aber in Ihrem Protokoll – POLARIS ist ja nicht veröffentlicht bis heute – da gebe es einen verblindeten Rater. Das ist jetzt Fakt nach allen Dingen, die Sie hier widersprüchlich dazu gesagt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Mensch, und dann Herr Thaci.

**Herr Mensch (Janssen):** Ich kann es nur noch einmal wiederholen. Es ist in drei Dokumenten festgehalten, sowohl im SAP als auch im Protokoll als auch im Modul 4: Der Assessor war verblindet. Das ist ganz klar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also wir suchen es heraus – Okay.

(Herr Prof. Dr. Thaci [UKSH]: Darf ich kurz etwas ergänzen, wie das auch ist?)

– Ja, Herr Thaci.

**Herr Prof. Dr. Thaci (UKSH):** Nur zu Ihrer Frage. Also, wir sehen wahnsinnig viele Patienten jeden Tag. Ein Patient kommt in vier Wochen, acht Wochen, zwölf Wochen. Da müsste der Rater einen Computer bei sich haben, um sich jedes Mal zu erinnern, wie war das denn bei dem Patient vor vier Wochen. Es wurde alles Menschenmögliche gemacht, die Teams sind getrennt, die reden miteinander. Dieser Assessor darf die Blutergebnisse nicht sehen, damit er nicht beeinflusst wird. Ich glaube, das ist für diesen Vergleich wirklich das Maximale, was man im Alltag machen kann. Ein Rater ist

nicht beeinflussbar durch den Patienten, weil er nicht mit dem Patienten redet. Er sieht am Tag 60 Patienten. Nach acht Wochen kommt er wieder; aber dass er sich erinnert, wie jemand vor acht Wochen wirklich aussah, fällt mir schwer zu glauben. Es sei denn, ich habe ein Bild und dann vergleiche ich. Und das war nicht erlaubt.

**Herr Mensch (Janssen):** Frau Grell, noch einmal ganz konkret zur Seitenzahl: Auf Seite 581 wird von einer Assessor-verblindeten Studie bei der POLARIS gesprochen, das ist für jeden nachzulesen, im Modul 4.

**Frau Dr. Grell:** Im Modul 4 haben Sie auf Seite 536 das Feld 11 A ausgefüllt und da steht: „offen“. Das sind eben Widersprüche, und für diese Widersprüche sind wir ja in der Anhörung: um nachzuziehen - ich weiß selber, was ein Interrater, was Verlässlichkeit ist, das ist gar nicht der Punkt hier. Der Punkt ist, dass es im Modul 4 widersprüchlich angegeben ist und dass wir dafür hier sind, um es zu klären. Und das können wir eben hier nicht, weil es widersprüchlich im Modul 4 ist, also werden wir es da nachgucken, wo Sie es angegeben haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ich hatte ja schon gesagt, wir suchen es für die AG heraus. - Frau Müller bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte eigentlich auch bloß die Seitenzahl 581 angeben, weil ich es auch gerade gefunden habe. Da steht „open label“ und dann, Komma, „efficacy assessor blinded“. Es wird sowohl auf Open Label hingewiesen und im Prinzip auch auf Assessor-blinded. Also es ist im Modul an dieser Stelle so drin. – Genau.

(Frau Dr. Grell: An einer Stelle so, an der anderen Stelle ist es so.)

Sie wird ja insgesamt als Open Label bezeichnet, die Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Weitere Fragen? Sehe ich keine. Möchten Sie kurz zusammenfassen, Herr Dr. Sindern?

**Herr Dr. Sindern (Janssen):** Ja. Vielen Dank in aller Kürze. Ich glaube, wir haben am Anfang viel über die Sicherheit gesprochen. Ich glaube, wir können sagen, dass mit Guselkumab ein sehr wirksames und sicheres Biologikum zur Verfügung steht, dessen Überlegenheit in der langanhaltenden Wirksamkeit, in der Verbesserung der Lebensqualität und der Sicherheit besteht. Wir haben umfangreich Daten mit dem Dossier vorgelegt, mit insgesamt drei vergleichenden Studien und wir haben sehr viele Analysen gemacht, und ich hoffe, wir konnten die Zweifel, die an der Aussagesicherheit im Dossier bestehen, ausräumen, sodass wir insgesamt, glaube ich, hier von einer hohen Robustheit dieser Daten sprechen können. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für die Teilnahme und die Auskünfte, die Sie uns gegeben haben. Wir werden das in unsere weitere Bewertung mit einfließen lassen. Jetzt haben wir teilweise identische Teilnehmer – –

**Herr Dr. Sindern (Janssen):** Entschuldigung, ich habe etwas vergessen: Wir wollten Daten nachreichen zu der Therapie in der Studie noch in den nächsten drei Tagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zu NAPSI, das waren doch die NAPSI-Daten.

**Herr Dr. Sindern (Janssen):** Chloroquin, die Co-Medikation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Gut. Also herzlichen Dank, diese Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 13:57 Uhr