

# Mündliche Anhörung



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

## **hier: Wirkstoff Ixekizumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 9. Juli 2018  
von 12:41 Uhr bis 13:34 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Boas  
Herr Dr. Schymura

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

Herr Ebner  
Frau Dr. Stern-Sträter

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

Herr Frosien  
Herr Dr. Hartmann

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

Frau Prof. Dr. Kretschmer  
Frau Dr. Kurzawa  
Frau Pfarr  
Herr Dr. Schacht

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Bahr

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

Herr Dr. Dütting  
Herr Dr. Mann

Angemeldeter Teilnehmer von der **Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG):**

Herr Prof. Dr. Augustin

Angemeldeter Teilnehmer von der **Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRH):**

Herr Prof. Dr. Krüger

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

Frau Melchior  
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:41 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Zunächst einmal Entschuldigung, dass Sie so lange warten mussten; aber die vorherige Anhörung hat sich ein bisschen komplexer gestaltet, als wir das zunächst angenommen hatten. Wir befinden uns jetzt im Anhörungsverfahren, im Stellungnahmeverfahren gemäß § 35a, Taltz. Die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Mai 2018 ist die Basis der heutigen mündlichen Anhörung. Stellung genommen hat zum einen der pharmazeutische Unternehmer Lilly GmbH, dann als Fachgesellschaften die AkdÄ, die Deutsche Dermatologische Gesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, außerdem weitere pharmazeutische Unternehmer, namentlich AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Medac und Novartis sowie der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss wieder fürs Protokoll die Anwesenheit feststellen: Frau Professor Dr. Kretschmer ist da und hat mit Frau Dr. Kurzawa den Platz getauscht, die somit auch da ist; Frau Pfarr und Herr Dr. Schacht sind auch da. Damit ist der pU vertreten. Entschuldigt ist Herr Professor Augustin von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Es müssten da sein Herr Professor Dr. Krüger von der DGRH, Frau Dr. Boas und Herr Dr. Schymura von AbbVie – ja –, Herr Ebner und Frau Dr. Stern-Sträter von Bristol – ja –, Herr Frosien und Herr Dr. Hartmann von Janssen – ja –, dann Herr Bahr von Medac – ja; Sie sitzen doch sonst immer auf der anderen Seite – sowie Herr Dr. Dütting und Herr Dr. Mann von Novartis – ja. Frau Melchior und Herr Dr. Rasch vom vfa sind immer noch da und sitzen auch auf den richtigen Plätzen. Seien Sie uns herzlich willkommen! – Es sind alle aufgerufen, die hinten sitzen.

Üblicher geschäftsleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, deshalb bitte jeweils Mikrofon benutzen, Namen nennen, ebenso entsendende Fachgesellschaft oder pharmazeutisches Unternehmen. Ich würde zunächst – ich nehme an, Sie machen das, Frau Professor Kretschmer – Ihnen die Möglichkeit geben, einführend zur Dossierbewertung des IQWiG Stellung zu nehmen.

Zwei, drei Fragestellungen möchte ich sofort zu Beginn formulieren. Die Patientengruppe A, Patienten, die auf ein DMARD unzureichend angesprochen haben, wurden aufgrund der Formulierung der Zulassung im Nachgang ergänzt. In der EULAR-Leitlinie wird diese Patientengruppe ebenfalls abgebildet. Folgende Frage stellt sich: Wie ist die Relevanz dieser Gruppe in der klinischen Praxis einzuschätzen? Wie groß ist sie, und wie häufig kommt das vor? Erfolgt nach Versagen auf ein DMARD in der Regel sofort der Wechsel auf ein Biologikum, oder wird möglicherweise auf ein alternatives DMARD umgestellt? Dann gibt es im Versorgungsalltag ein Abgrenzungskriterium dergestalt, dass man von Patienten mit günstigen oder ungünstigen Prognosefaktoren spricht. Wie kann man das möglicherweise abgrenzen? Der letzte Punkt, der mich interessieren würde: Welchen Stellenwert haben die Interleukin-Inhibitoren im Vergleich zu den TNF-alpha-Inhibitoren, oder welchen Stellenwert haben sie nach Versagen von TNF-alpha-Inhibitoren? Das sind aber nur drei Sachen, über die wir auf alle Fälle sprechen sollten. – Frau Professor Kretschmer, Sie haben vom neuen Platz aus das Wort.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Vielen Dank. – Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Guten Tag. Wir sind heute für die Besprechung von Taltz in der Psoriasis Arthritis hier. Das ist die zweite Zulassung, die wir nach der Psoriasis selber haben.

Für die Anhörung sitzen zu meiner linken Seite Herr Alexander Schacht für die statistischen Fragen und Frau Monika Kurzawa für die medizinischen Fragen und zu meiner rechten Seite Frau Pfarr für Dossierinhalte und strategische Inhalte rund um das Produkt aus Market-Access-Perspektive. Mein Name ist Beate Kretschmer; ich leite die Abteilung Market Access.

Taltz mit dem Wirkstoff Ixekizumab ist, wie schon erwähnt, für die aktive Psoriasis Arthritis bei Patienten zugelassen, die unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika reagiert haben. Diese krankheitsmodifizierenden Antirheumatika unterscheidet man einerseits in die klassischen und andererseits in die biologischen, auch kurz als cDMARD und bDMARD bezeichnet. Die Patienten, für die wir hier die Zulassung erhalten haben, sehen wir im Therapiealgorithmus als Patienten, die Biologika erhalten sollen, weil sie doch auch eine aktive Psoriasis Arthritis haben und das Krankheitsbild dies rechtfertigt.

Wie äußert sich denn eine aktive Psoriasis Arthritis bei den Patienten? Diese Patienten leiden eigentlich an zwei chronischen Erkrankungen: Einerseits gibt es die Stigmatisierung über die veränderte Haut und andererseits über die arthritischen Anteile, die mit dem Risiko verbunden sind, die Selbstständigkeit zu verlieren, weil die Mobilität zunehmend eingeschränkt wird, weil die soziale Teilhabe eingeschränkt wird und auch, weil im weiteren Verlauf, wenn nicht gut behandelt wird, die Arbeitsfähigkeit eingeschränkt wird. Das heißt, es sind eigentlich zwei Erkrankungen, wobei man weder die eine noch die andere haben möchte, in der Kombination für die Betroffenen mit noch einmal erhöhtem hohem Leidensdruck.

Damit unterscheiden sich die Patienten mit Psoriasis Arthritis von Patienten, die eine reine rheumatoide Arthritis haben, die sich vornehmlich in den Gelenkbereichen abspielt; denn zusätzlich zu den arthritischen Symptomen, zu Schmerzen, Fatigue und Funktionseinschränkung, kommen bei der Psoriasis Arthritis auch noch krankhafte Knochenneubildungen dazu, die logischerweise dann dem Funktionsverlust der Gelenke weiteren Vorschub leisten. Die betroffenen Hautareale sind gekennzeichnet über Schmerzen, juckende, rote schuppige Hautareale, und wenn sie dann auch noch an der Haut, an den Händen, den Nägeln oder am Kopf entstehen, ist der Leidensdruck besonders groß. Es sind allerdings auch nicht zwei voneinander unabhängige Krankheitsbilder, sondern es handelt sich dabei um die entzündliche Reaktion, die Autoimmunreaktion, die zumeist auf der Haut beginnt und dann weiter fortschreitet auf die Sehnenansätze und in der Konsequenz auf die Gelenke. Es ist also die Progression einer Psoriasis, die dann auf die Gelenke und Sehnen fortschreitet. Deshalb muss sich auch der Behandlungsalgorithmus von dem der rheumatoiden Arthritis unterscheiden, um diesem komplexen Krankheitsbild und dem Risiko des Selbstständigkeitsverlustes möglichst früh Einhalt zu gebieten und die Krankheitslast für die Patienten möglichst gering zu halten.

Der G-BA hatte auf der Basis unserer Zulassung Biologika-naive Patienten und Biologika-erfahrene Patienten unterschieden, aber nachträglich noch eine Unterteilung der Biologika-naiven Patienten vorgenommen, und dies nach Maßgabe der Prognosefaktoren. Wir widersprechen dieser Aufteilung, weil wir diese Aufteilung unserer Erfahrung nach nicht in der Versorgungsrealität sehen und sie auch nicht der Evidenz folgt, die dafür vorliegt, und auch in vorhergehenden Verfahren so nicht durchgeführt wurde.

Für die Behandlung der Psoriasis Arthritis liegen zwei Behandlungsempfehlungen vor, eben zum einen die schon erwähnte gemäß EULAR und zum anderen GRAPPA. GRAPPA betrachtet die dermatologische und rheumatologische Sichtweise auf die Erkrankung und spricht deutlich die Empfehlung aus, möglichst viele Krankheitssymptome gleichzeitig zu behandeln, um eben die Krankheitslast zu reduzieren. Es wird auch darauf hingewiesen, dass die Evidenzlage für die cDMARDS, also für die klassischen Antirheumatika, nicht auf Basis von klinischen Studien ermittelt wurde. Im Gegensatz dazu ist der Einsatz von Biologika gut belegt: Die Daten für die Belege liegen aus klinischen Studien vor, und es wird auch in der GRAPPA-Leitlinie darauf hingewiesen, dass bei der Betrachtung der Symptome die Biologika zügig eingesetzt werden sollen.

Die Aufteilung der Biologika-naiven Patienten greift deshalb nach unserem Erachten zu kurz, wird dem komplexen Krankheitsbild nicht gerecht, entspricht, wie bereits gesagt, nicht der Versorgungsrealität und würde auch ein verändertes Vorgehen in der Verfahrensbewertung zur Folge haben. Dass die Prognosefaktoren und auch die Empfehlung in Bezug auf Biologika bei GRAPPA und bei EULAR unterschiedlich sind, wurde auch von EULAR bereits bemerkt oder erkannt, und der Punkt wurde auf die Forschungsagenda gesetzt.

Nach unserem Verständnis bleiben damit die beiden Gruppen Biologika-naive Patienten und Biologika-erfahrene Patienten übrig. Für beide haben wir Daten mitgebracht oder haben sie im Dossier dargestellt. Für die Gruppe der Biologika-erfahrenen Patienten konnten wir zeigen, und dies erstmals, dass nach ein bis zwei TNF-alpha-Versagern eine weitere wirksame Therapie vorhanden ist. Allerdings sind die Daten nicht gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT erhoben worden. Das heißt aber nicht, dass die Daten nicht vorhanden sind und die überzeugende Wirksamkeit von Ixekizumab hier nicht aufgezeigt wurde.

Bei dem Anwendungsgebiet der Biologika-naiven Patienten haben wir eine direkt vergleichende Studie gegen den Goldstandard Adalimumab vorgelegt und konnten bei den patientenrelevanten Endpunkten entzündete Sehnenansätze, schmerzende und geschwollene Gelenke sowie betroffene Hautareale einen signifikanten Vorteil zeigen, alles Symptome, die für die Patienten von großer Bedeutung sind, eben das Risiko, die Selbstständigkeit zu verlieren, und das bei einem nahezu erscheinungsfreien Hautbild, die roten, schuppigen Areale, über die wir gesprochen haben. Insgesamt sehen wir deshalb auch den Zusatznutzen für Ixekizumab als gerechtfertigt an.

Ich fasse es kurz zusammen: So sehen wir die Aufteilung der Biologika-naiven Patienten als nicht gerechtfertigt vor dem Hintergrund der Versorgungsrealität, der Evidenzlage und der Verfahren, die bereits dazu erfolgt sind, und wir sehen auf der anderen Seite einen Zusatznutzen als gerechtfertigt an, weil wir patientenrelevante Daten zeigen konnten, wonach Ixekizumab die Hauptsymptomatik der Psoriasis Arthritis mildert. – Vielen Dank.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zu den Ersetzungsstrategien. In der Studie war es so, dass nach Woche 16 bei den Patienten, die sich nicht hinreichend verbessert haben, eine sogenannte Notfalltherapie angezeigt war und durchgeführt wurde. Das bedeutet, dass im Ixekizumab-Arm die Patienten weiter mit Ixekizumab behandelt wurden, während bei den Patienten im Adalimumab-Arm die Behandlung mit Adalimumab beendet wurde und zunächst einmal ein Placebo gegeben wurde, bis die Patienten dann in die Nachfolgestudie gekommen sind. Dazu habe ich eine Frage, weil wir auch nach Ihrer Stellungnahme aus ihr noch nicht ganz schlau geworden sind.

Wenn man sich die Angaben dazu im Modul 4 anschaut, kann man es dann so lesen, dass bei dem stetigen Endpunkt eine Unterscheidung zwischen beiden Studien-Armen hinsichtlich der Ersetzung gemacht wird, nämlich dass die Werte von Patienten im Ixekizumab-Arm nach Woche 16 trotzdem weiter in die Auswertung eingegangen sind, während das beim Adalimumab-Arm nicht der Fall war? Bei binären Endpunkten wird da keine Unterscheidung getroffen; das ist Modul 4. Wenn man sich den Studienbericht anguckt und die verschiedenen Stellen im Studienbericht nebeneinanderlegt, dann ist es so, dass da eigentlich gar keine Unterscheidung getroffen wird, weder bei stetigen noch bei binären Endpunkten. In der Stellungnahme haben Sie jetzt klargestellt, dass es sowohl bei stetigen als auch bei binären Endpunkten eine Unterscheidung zwischen dem Adalimumab- und dem Ixekizumab-Arm gibt. Könnten Sie noch einmal aufklären, was da jetzt genau in den verschiedenen Fällen gemacht worden ist?

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

**Herr Dr. Schacht (Lilly):** Diese Verwirrung möchte ich gerne aufklären. Wir haben für das Modul 4 die kontinuierlichen und die binären Endpunkte gleichermaßen analysiert. Jetzt in der Stellungnahme haben wir es noch einmal so analysiert, dass beide Behandlungsarme alle Patienten, die für diese RESCUE-Therapie infrage kamen, jeweils als Non-Responder gewertet haben. Das waren also bei den Ixekizumab-Patienten vier und bei den Adalimumab-Patienten fünf, die das betraf. Das hatte aber keinen großen Einfluss auf die Ergebnisse. Die Ergebnisse sind konsistent; sowohl nach der einen Analyse als auch nach der anderen Analyse sieht man einen Zusatznutzen sowohl bei den Gelenken als auch bei den Hautsymptomen.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Eine kurze Nachfrage dazu. Erstens stimmt es nicht ganz, dass es keine Konsequenzen hat; für die geschwollenen und schmerzhaften Gelenke sind die Ergebnisse jetzt nämlich nicht mehr statistisch signifikant. Aber könnten Sie noch einmal klarstellen, was da in der Studie ursprünglich geplant war? War denn da geplant, dass unterschiedlich vorgegangen werden sollte zwischen beiden Armen, oder war da geplant, dass tatsächlich sowohl im Ixekizumab Arm als auch im Adalimumab-Arm die Patienten bzw. deren Daten nach Woche 16 nicht mehr in die Analyse eingehen?

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

**Herr Dr. Schacht (Lilly):** Alle Patienten gehen immer in die Analyse ein. Man kann nicht sagen, dass diese Patienten nicht in die Analyse eingehen; sie gehen nur als Non-Responder ein. Natürlich gibt es Unterschiede zwischen den ursprünglichen Studienanalysen und den Analysen, für die wir das Modul 4 gehabt haben. Sie betreffen zum Beispiel die Studienpopulation und auch andere Sachen, die sich nach der IQWiG-Methodik richten, und da haben wir auch für das Modul 4 diese Analyse der Ixekizumab- und der Adalimumab-Patienten für das Modul angepasst. Jetzt für die Stellungnahme haben wir das genauso gemacht wie im ursprünglichen Studienprotokoll.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Das heißt, Sie sind im Modul 4 anders vorgegangen, als Sie es ursprünglich im Studienbericht vorgesehen hatten, abgesehen davon, dass Sie natürlich eine andere Population haben, denn Sie haben ja nur eine Teilpopulation eingeschlossen. Aber natürlich kann man trotzdem die Analysen genauso fahren, wie sie auch ursprünglich für unterschiedliche Populationen geplant waren. Bezogen auf die Ersetzung von Werten, die nach Woche 16 für die Patientenvorgenommen wurde, die in die Rescue-Phase gegangen sind, ist das geschehen?

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

**Herr Dr. Schacht (Lilly):** Das ist korrekt. Wir haben diese Analysen angepasst wie auch im Bereich von vielen anderen Dingen. Dieses Thema, wie man das Ganze analysiert, ist ja eine offene wissenschaftliche Diskussion. Das IQWiG selbst hat vor Kurzem dazu einen ganztägigen Workshop unter dem Thema „Estimates“ gemacht. Ich weiß nicht, wie die deutsche Übersetzung davon ist, aber da geht es genau darum, wie man solche fehlenden Werte ersetzt. Wir haben jetzt sowohl im Modul 4 als auch in der Stellungnahme zwei Analysen, die konsistent sind. Natürlich gibt es Unterschiede, aber sie sind

konsistent in dem Sinne, dass sie in beiden Analysen sowohl bei der Haut als auch bei der Gelenksymptomatik signifikante Unterschiede und Vorteile zugunsten von Ixekizumab gegenüber Adalimumab zeigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nochmalige Nachfrage Herr Vervölgyi, dann Frau Bickel.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Gibt es denn eine inhaltliche Rationale dafür, das anders gemacht zu haben im Modul 4? Das ist mir noch nicht ganz klar. Die andere Frage ist: Sind die Ergebnisse denn weiter nachbeobachtet worden, also auch im Adalimumab-Arm? Also, gäbe es auch tatsächlich die Möglichkeit, beide Arme so auszuwerten, wie sie nachbeobachtet worden sind, also auch mit Daten über Woche 16 hinaus für diese Patienten? Geht das auch?

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

**Herr Dr. Schacht (Lilly):** Zwei Fragen; ich beantworte die zweite Frage zuerst. Die Nachbeobachtung wurde für beide gemacht, sowohl für die Adalimumab-Patienten, die dann für acht Wochen auf Placebo waren, als auch für die Patienten auf Ixekizumab.

Zur ersten Frage, wieso das adaptiert wurde: Das geschah ganz einfach deshalb, weil bei Adalimumab dann auf Placebo umgestellt wurde, wohingegen bei Ixekizumab die Patienten weiterhin mit Ixekizumab behandelt wurden.

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

**Frau Bickel:** Frau Professor Kretschmer hat ja gerade die GRAPPA-Leitlinie erwähnt. Ich würde jetzt gerne meine Frage an Herrn Professor Krüger richten: Nach was therapieren Sie denn jetzt, nach der EULAR-Leitlinie oder nach der GRAPPA-Leitlinie? Was ist denn in der Versorgung relevant?

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Leider beide noch nicht, muss man sagen. Wir haben noch keine wirklich in der Praxis gut anwendbare Leitlinie. Zum einen sind natürlich beide im Jahr 2014 erarbeitet worden; seitdem sind eine Menge neuer Substanzen hinzugekommen. Aber das ist das geringste Problem. Das eigentliche Problem ist, dass die EULAR-Leitlinien eigentlich parallel zu den RA-Leitlinien gestrickt worden sind, was nicht funktioniert, weil die Psoriasis Arthritis ein ganz anderes Krankheitsbild ist. Das heißt, man hat versucht, einen einfachen Algorithmus zu erstellen; aber wir haben im Grunde bei der Psoriasis Arthritis sechs verschiedene Therapieziele, wie das bei der GRAPPA-Leitlinie natürlich etwas besser gemacht worden ist. Das heißt, man orientiert sich sehr bedingt an den EULAR-Leitlinien, weil die GRAPPA wiederum keinen Therapieablauf vorgibt. Dies ist jetzt in der Neuauflage geplant; aber in der alten war das nicht der Fall.

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

**Frau Bickel:** Was sowohl von den Stellungnehmern als auch seitens der Firma Lilly angesprochen wurde, ist folgende Frage: Ist die Patientengruppe A korrekt bestimmt worden? Da wird ja nach Patienten mit keinen weiteren ungünstigen Prognosefaktoren differenziert, was sich so in der EULAR-Leitlinie wiederfindet, und so, nach der EULAR-Leitlinie, hat der G-BA auch die zVT bestimmt. Wie schätzen Sie denn diese Behandlungsart ein? Da steht ja wirklich: Ohne weitere prognostische Risikofaktoren würde man noch ein weiteres DMARD ausprobieren. Dagegen haben sich aber eigentlich alle Stellungnehmer gestellt.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Diese Prognosefaktoren sind damals gewissermaßen im stillen Kämmerlein entstanden. Sie haben keinen Evidenzhintergrund, so muss man sagen – das sieht man schon an den Literaturziten, die dafür bemüht worden sind –, und sie haben sich im Prinzip im Folgenden auch nicht durchgesetzt. Das ist eine ganz andere Situation als bei der rheumatoiden Arthritis, bei der man einige hat, die allgemein akzeptiert sind und immer wieder herangezogen werden. Das ist im Moment für die Psoriasis Arthritis definitiv noch nicht der Fall, sodass – einmal abgesehen davon, dass es kaum einen Patienten gibt, der nicht zumindest eines dieser Prognosekriterien erfüllt und damit also per Definition eine ungünstige Prognose hat, weil nicht quantifiziert worden ist, wie viel davon vorhanden sein müssten; das ist auch ein Problem – diese Prognosekriterien, die 2014 durch die EULAR vorgegeben wurden, im Prinzip keine Rolle spielen.

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

**Frau Bickel:** Wer würde dann noch für eine weitere cDMARD-Therapie infrage kommen, wenn man Methotrexat schon ausprobiert hat?

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Es kommt natürlich derjenige infrage, der auf MTX Unverträglichkeit gezeigt hat; das ist klar. Bei ihm wird man sozusagen noch einmal von vorne mit einem konventionellen DMARD anfangen. Ansonsten kommt eigentlich fast niemand infrage, muss man sagen. Man muss auch da den EULAR-Empfehlungen wieder einen Vorwurf machen: Sie empfehlen da ein Vorgehen, in Bezug auf das niemals jemand gezeigt hat, dass es einen Sinn macht. Das heißt, es gibt keine einzige Untersuchung, die zeigt, dass nach Versagen von MTX eine zweite konventionelle DMARD-Therapie mehr bringt – sagen wir es einmal so salopp –, weder eine Monotherapie noch eine Kombinationstherapie. Es gibt überhaupt keine einzige kontrollierte Kombinationsstudie; das ist wieder eine völlig andere Situation als bei der rheumatoiden Arthritis. Das heißt, es ist wirklich eine Empfehlung, die keinen Evidenzhintergrund hat. Wenn wir jetzt in die Versorgungsrealität gehen, dann muss man sagen: In der Regel wird man, einmal den Fall beiseite gelassen, dass Unverträglichkeit der Grund war, als zweite Therapie dann ein bDMARD einsetzen. Sicherlich gibt es eine kleine Gruppe von Patienten mit sehr gering aktiver Erkrankung, bei denen man dann vielleicht noch den zweiten Versuch macht; aber sie ist quantitativ tatsächlich sehr klein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Krüger. – Frau Bickel noch einmal.

**Frau Bickel:** Gestatten Sie mir noch folgende Nachfrage: Wie viel Prozent sind denn aus Ihrer Sicht unverträglich gegenüber Methotrexat oder kommen dafür nicht infrage?

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Den Anteil derjenigen, die nicht infrage kommen, würde ich primär auf ungefähr 10 Prozent schätzen, aktueller Kinderwunsch oder Ähnliches, und den Anteil derjenigen mit Unverträglichkeit dann noch einmal auf 10, 15 Prozent. Zusammen wird man also auf 20 bis 25 Prozent kommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ja, Patientenvertretung, Herr Kunz.

**Herr Kunz:** Herr Krüger, wie viel Prozent der von Ihnen eben genannten Patienten haben dann keine Psoriasis der Haut?

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Das sind natürlich relativ wenige. Wir wissen, dass es die Situation gibt, die man früher Arthritis psoriatica sine psoriase nannte; das ist aber wirklich eine kleine Gruppe. In der Regel kommt die Psoriasis zuerst, das heißt, die Patienten haben eine Psoriasis, oder sie kommt

in etwa zeitgleich, und dann gibt es eine kleine Gruppe, etwa 10 bis 15 Prozent, die eine Arthritis vom Psoriasis-Typ haben, bei denen man aber einfach keinen Hautbefund findet. Aber es gibt natürlich, so muss man sagen, durchaus Patienten mit einer hochaktiven Arthritis und einer sehr gering aktiven Psoriasis.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller und dann Herr Nell.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe auch eine Frage an Sie, Professor Krüger. Wirkt es sich auf die typischen Psoriasis Arthritis-Endpunkte, also auf das Ansprechen aus, wenn gleichzeitig nun nicht einzelne Effloreszenzen, aber ein mittelstarker bis starker Hautbefall von der Psoriasis vorhanden ist? Gibt es da irgendeine Effektmodifikation? Es ist nicht die Frage, ob irgendwann einmal eine Hautpsoriasis bestanden hat, sondern ob sie zu diesem Zeitpunkt besteht. Ich rede natürlich nicht vom PASI, weil dann, wenn kein Hautbefall da ist, der PASI nicht relevant ist. Es geht um Auswirkungen auf die Morbiditätsendpunkte außer dem PASI. Also, reagieren sie anders, wenn sie gleichzeitig, in dem Moment, einen deutlichen Hautbefall haben, oder nicht?

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Zunächst muss man sagen: Es gibt beides. Wie gesagt, es gibt Schub der Arthritis bei inaktiver Psoriasis; aber wir haben auch Patienten, bei denen beides im Schub mehr aktiv wird. In Bezug auf die aktive Psoriasis ist man gerade ein bisschen am Umdenken, inwieweit sie auch die Pathogenese der Arthritis mit beeinflusst. Das ist letztendlich noch nicht ganz geklärt. Aber man hat schon Manifestationen. Ein typisches Beispiel ist Nagel-/Endgelenksbefall, wobei das praktisch eine Einheit ist. Das heißt, hochaktiver Nagelbefall und hochaktiver Endgelenksbefall gehören tatsächlich zusammen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frage beantwortet? – Nachfrage.

**Frau Dr. Müller:** Meine Frage war eigentlich: Reagieren sie anders auf eine Therapie? Sind beispielsweise Patienten mit einem gleichzeitigen Befall schlechter zu behandeln, oder sind diejenigen, die nur eine Psoriasis Arthritis, aber keinen gleichzeitigen Hautbefall haben, eher schlechter zu behandeln, oder kann man da gar keine Gesetzmäßigkeit irgendeiner Art erkennen?

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Man kann zwar keine Gesetzmäßigkeit erkennen; aber die Wahl der Medikamente wird davon beeinflusst. Das ist ja gerade das Besondere bei der Psoriasis Arthritis, dass bei den unterschiedlichen Manifestationen nicht alle Substanzen gleich gut wirken. Das heißt, wenn wir eine Situation haben, wie Sie sie gerade geschildert haben – hochaktive Psoriasis und hochaktive Arthritis –, dann wird man in jedem Fall etwas wählen müssen, was nicht nur die Arthritis gut behandelt, zum Beispiel Leflunomid, sondern etwas, das auch eine sehr gute Wirkung auf die Haut hat.

**Frau Dr. Müller:** Wegen des Hautbefalls?

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Ja.

**Frau Dr. Müller:** Okay. – Danke schön.

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

**Herr Dr. Nell:** Ich komme noch einmal auf Methotrexat zurück. In der Studie hatten zwei Drittel der Patienten eine Dosierung, meine ich, von 15 mg und mehr. Das heißt aber auch, ein Drittel der Patienten hatten dann weniger als 15 mg MTX bekommen. Ausweislich der Fachinformation kann ich MTX

bis maximal 25 mg hochdosieren. Das steht für mich in gewisser Weise im Widerspruch; daraus ergibt sich eine Frage: Wie ist der Einsatz, die Dosierung von MTX generell? Das wäre vielleicht erneut eine Frage an Herrn Krüger.

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

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Es ist richtig, dass Methotrexat bis 25 mg – manche sagen sogar, bis 30 mg – hochdosiert werden kann. Damit gibt es zwei Probleme: Zum einen ist oral da keine Bioverfügbarkeit mehr da; das heißt, bei 15 mg ist Schluss, und Sie müssten es dann zumindest in zwei getrennten Dosierungen geben, damit es wieder komplett aufgenommen wird. Das zweite Problem: Mit steigenden Milligrammzahlen nehmen auch die Verträglichkeitsprobleme zu. Es gelingt also einfach nicht bei jedem Patienten, bestimmte Grenzen zu überschreiten, sagen wir einmal, bei sehr empfindlichen 15 mg, bei etwas weniger empfindlichen 20 mg. Da kommt man dann vielleicht in einen Bereich, wo Übelkeit oder Ähnliches das Limit setzt.

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

**Frau Bickel:** Mich interessiert jetzt wiederum die Patientengruppe C. Das sind diejenigen Patienten, die schon auf eine biologische Therapie, also auf einen TNF-alpha-Blocker, versagt haben. Das ist ja auch das, was Herr Professor Hecken angesprochen hatte, und dazu habe ich jetzt folgende Fragen: Was würde man jetzt in der Praxis machen? Stellt man noch einmal auf einen TNF-alpha-Blocker um, obwohl sie bereits auf einen versagt haben, oder kommen dann eben auch die neuen Therapien infrage? Wie ist hinsichtlich dieser dritten Fragestellung der Stellenwert wirklich explizit im Verhältnis zu Secukinumab, Apremilast und Ustekinumab?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Krüger. – Der pU hätte selbstverständlich gesagt, unseres ist das Beste. Deshalb fragen wir Sie. Das ist einfach bei uns die Logik.

(Heiterkeit)

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Dazu sage ich jetzt nichts. – Da muss man sagen, dass im Moment alles natürlich etwas im Fluss ist. Es kommen dauernd neue Medikamente dazu, die unsere Palette sozusagen bereichern, und damit hat man mehr Optionen. Man war lange dabei, auf den ersten TNF-Blocker noch einen zweiten folgen zu lassen. Dieser Anteil – ich informiere mich ständig; ich bin ständig in Kontakt mit Rabbit und der Kerndokumentation – geht langsam zurück, zweiter TNF-Blocker nach erstem. Weil man jetzt andere Wirkprinzipien hat, die gut wirksam sind, geht man häufiger schon bei der zweiten Therapie auf ein anderes Wirkprinzip über, und da ist die Interleukin-17-Hemmung schon diejenige, die am häufigsten angewendet wird.

Beim Ustekinumab ist es so, dass es auf die Haut sehr gut wirkt; aber da gibt es ja, zumindest angedeutet, sogar einige direkte Vergleiche, dass es bei den Manifestationen des Bewegungsapparates vielleicht etwas darunter anzusiedeln ist. Beim Apremilast tut man sich von vornherein ganz schwer, weil es keinen einzigen direkten Vergleich gibt. Das heißt, da gibt es nur Placebo-kontrollierte Studien, und man kann nur indirekte Vergleiche anstellen, die methodisch fragwürdig sind. Aus diesem Alltag heraus – wir betreuen sehr viele Patienten mit dieser Erkrankung – würde man sagen: Bei einem Patienten, der auf einen TNF-Blocker nicht ausreichend angesprochen hat, wird man in der Regel, wenn nicht gravierende Verträglichkeitsprobleme dafürsprechen, Apremilast nicht einsetzen. Das kann nur dann sein, wenn er zum Beispiel eine Menge Kontraindikationen hat.

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

**Frau Bickel:** Also, Ustekinumab oder Secukinumab wären dann die beiden, die man einsetzen würde?

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Nein, im Moment Secukinumab oder Ixekizumab, seit es jetzt zur Verfügung steht. Wie gesagt, Ustekinumab ist für diese Indikation, also schwere periphere Arthritis, Daktylitis, vermutlich, ohne dass wir einen ganz exakten direkten Vergleich haben, etwas darunter anzusetzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Teupen und dann Herr Kunz.

**Frau Teupen:** Wir haben noch eine Frage zu einem etwas anderen Themenblock. Uns liegen hier in den Unterlagen zumindest für einen Teil der Fragestellung Daten zur Lebensqualität vor. Sie haben erfreulicherweise zwei Fragebögen eingesetzt, den SF-36 und den DLQI. Nun zeigen sich hierbei keine signifikanten Unterschiede. Können Sie noch etwas dazu sagen, wie das aus den anderen Daten zu interpretieren ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön, Herr Schacht.

**Herr Dr. Schacht (Lilly):** Ja, wir haben diese Daten und auch noch andere Lebensqualitätsendpunkte erfasst. Leider ist es so, dass bei diesen Studiengrößen die Wirksamkeit, die man bei den Kernendpunkten sieht, also den Haut- und Gelenkendpunkten, bei denen wir im direkten Vergleich Überlegenheit sehen, sich nicht unbedingt auch in der Lebensqualität widerspiegelt. Dafür sind einfach diese Studien nicht groß genug. Natürlich sieht man Unterschiede bei den Placebo-Daten. Man sieht, dass es prinzipiell auf die Lebensqualität wirkt. Nur sehen wir leider keinen Unterschied zwischen diesen beiden aktiven Produkten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzung, Frau Kurzawa.

**Frau Dr. Kurzawa (Lilly):** Vielleicht aus medizinischer Sicht noch ergänzend zu dem Thema Lebensqualität: Wir haben zwar keinen signifikanten Unterschied gesehen, wie Herr Schacht das ja eben schon dargelegt hat. Nichtsdestotrotz sehen wir aber durchaus numerische Unterschiede zugunsten von Ixekizumab im Vergleich zu Adalimumab bei der Fatigue, bei der Bewertung des Krankheitszustandes durch den Patienten und auch bei der Verbesserung der Gelenkschmerzen, sodass in der Gesamtschau, wenn man sich das heterogene Krankheitsbild auch mit der verschiedenen Symptomatik vorstellt, sich doch zumindest hier ein numerischer Unterschied zugunsten von Ixekizumab zeigt, im Vergleich zu Placebo hochsignifikante Unterschiede, wie Herr Schacht gerade schon dargelegt hat.

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

**Herr Kunz:** Frage an Herrn Krüger: Habe ich Sie richtig verstanden, dass das in der Leitlinie vorgesehene Vorgehen, bei Versagen eines TNF-alpha-Inhibitors einen anderen zu wählen, jetzt nicht mehr praktiziert wird? Gibt es für diesen Wechsel, für diesen Switch zwischen einem TNF-alpha-Inhibitor und einem anderen, Vergleichsstudien?

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

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** In der EULAR-Leitlinie, die aber, wie gesagt, 2014 erstellt wurde, war das noch so positioniert, dass man sagte, in der Regel wird zunächst ein TNF-Blocker eingesetzt. Jetzt sind wir vier Jahre weiter, da ist das nicht mehr so eindeutig zu sagen.

Hinsichtlich des Anteils der Zweittherapie mit TNF-Blocker, wenn der erste wegen Wirkverlust beendet wird – wohlgemerkt, wir reden nicht von Unverträglichkeit –, ist es sicherlich so, dass der Anteil derer, die ein anderes Wirkprinzip anwenden, zunimmt. Das sieht man eigentlich in der Tendenz von Jahr zu Jahr. Aber natürlich ist es kein grober Fehler, einen zweiten TNF-Blocker einzusetzen, weil das natürlich auch mit Erfolgen verbunden ist; das wurde ja mangels Alternativen zehn Jahre lang so gemacht. Im Prinzip nimmt aber eben der Anteil derer zu, die sagen: Jetzt probieren wir ein anderes Wirkprinzip aus. Direkte Vergleiche laufen, soweit ich die Studienlandschaft im Überblick habe; aber es gibt noch keine Ergebnisse.

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

**Herr Dr. Clausen:** Ich habe eine Frage an den Hersteller. Es gab ja statistisch signifikante Unterschiede beim Leeds Enthesitis Index bei den druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken. Ursprünglich war die Ergebnissicherheit als Hinweis gekennzeichnet worden, wurde dann aber mit der Begründung abgewertet, die Relevanz dieses Effektes könne nicht sicher eingeschätzt werden. Stimmen Sie dieser Abwertung von Hinweis zu Anhaltspunkt zu?

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

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Wir werfen uns gerade den Ball zu, wer es beantwortet; also gehe ich in die Bütt. – Wir sehen, wie ich im Eingangsstatement schon gesagt habe, diese Endpunkte als sehr patientenrelevant, weil sie ja gerade auf das Risiko hindeuten, die Selbstständigkeit zu verlieren und der Zerstörung der Gelenke Vorschub zu leisten. Das, worauf Sie rekurrieren, kommt aus der Bewertung vom IQWiG und liegt, soweit ich mich daran erinnere, an der Imputationsmethode, also an der Methode, wie wir fehlende Werte oder Patienten, die halt auf Rescue waren, ersetzt haben. Ich glaube, da haben wir gezeigt – Herr Schacht hat es erwähnt; er greift schon zum Mikrofon, um das noch zu ergänzen –, dass man, wenn man die eine und die andere Methode anwendet, wie das in der Statistik ja oft üblich ist, trotzdem signifikante Unterschiede zeigen kann. Damit sehen wir für Ixekizumab einen Zusatznutzen immer noch und bei Weitem als gegeben bzw. als angebracht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schacht zur Aussagesicherheit.

**Herr Dr. Schacht (Lilly):** Ergänzend dazu; jetzt weiß ich auch, worum es geht. – Was das IQWiG noch sehen wollte, war, wie genau die Non-Responder aufgeschlüsselt wurden. Man konnte sozusagen aus verschiedenen Gründen ein Non-Responder sein. Das konnte zum Beispiel als Erstes sein: Man hat die Woche 24 in der Studie erreicht und war dann einfach nur für diesen speziellen Fragebogen kein Non-Responder, ganz normal. Das Zweite: Man hat die Rescue-Therapie bekommen und ist deswegen kein Non-Responder gewesen. Das Dritte: Man hatte den Schwellenwert an Baseline nicht – zum Beispiel hatte man keine Hautsymptomatik –, und diejenigen haben wir dann als Non-Responder gewertet. Oder das Vierte war: Man ist aus der Studie herausgefallen, man hat also die Therapie aus irgendwelchen Gründen abgebrochen; dann war man ebenfalls ein Non-Responder. Das fehlte bei dieser Aufschlüsselung, die wir ja erst in der Stellungnahme nachgereicht haben. Deswegen wurde das heruntergewertet. Von daher würden wir sagen: Mit der Nachreichung haben wir diese Pflicht erfüllt, und somit sollte diese Abwertung nicht mehr stattfinden.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Das muss ich richtigstellen. Hinsichtlich der Ergebnisse zur Enthesitis, mit dem LEI erhoben, ist es tatsächlich so, dass es wegen des kleinen Effektes zum „Anhaltspunkt“ gegangen

war. Im Mittel sind wir hier, wenn ich genau gucke, bei einem Unterschied von 0,68 Gelenken. Da war für uns eben die Frage: Ist das ein relevanter Unterschied? Bei dem LEI werden ja sechs Gelenke betrachtet, und angesichts dessen, dass es sich im Mittel um weniger als ein Gelenk ändert, also ein bisschen mehr als ein halbes, war für uns halt unklar, ob das ein relevanter Effekt ist. Das war genau der einzige Grund in diesem Zusammenhang, warum wir dann auf „Anhaltspunkt“ gegangen sind.

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

**Frau Dr. Kurzawa (Lilly):** Vielleicht nur ergänzend dazu: Der LEI bewertet ja nicht die Gelenke, sondern die Sehnenansätze. Sie haben natürlich völlig recht, das sind sechs Stück. Von daher ist dann aber die Relevanz vielleicht doch noch eine andere. Zudem vielleicht auch noch einmal zu dem Verständnis der Leistung: Wir haben sehr viele Sehnenansätze im Körper, und für die Psoriasis Arthritis sind eben sechs ausgewählt worden, die besonders häufig betroffen sind. Von daher ist aus unserer Sicht hier eine signifikante Verbesserung durchaus auch von klinischer Relevanz.

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

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Ich habe nur eine kurze Anmerkung dazu. Sie haben es ja gesagt, Herr Vervölgyi: Wegen der kleinen Effekte haben Sie die Aussagesicherheit dann herabgestuft. Aber damit nehmen Sie ja eine Doppelbestrafung vor: Sie stufen das Ausmaß als gering ein, und Sie stufen auch noch die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens herab. Ich hätte das bei dem Ausmaß nachvollziehen können, wenn Sie von geringen Effekten sprechen; aber bei der Wahrscheinlichkeit kann ich das dann nicht mehr nachvollziehen.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Das Ausmaß des Zusatznutzens haben wir deswegen als gering eingeschätzt, weil in der Gesamtheit der anderen Endpunkte, die ähnliche Aspekte abbilden, da auch gar keine Effekte zu sehen waren. Das war der Hauptgrund, warum wir beim Ausmaß auf „gering“ gegangen sind. Normalerweise würde man sagen, stetiger Endpunkt, dazu gibt es noch keine feste Methodik; also würde man sagen: nicht quantifizierbar. Das ist aber eigentlich hier anders gemacht worden, weil wir gesehen haben, dass in den übrigen Endpunkten, die tatsächlich ähnliche Aspekte abbilden, einfach gar keine Effekte zu sehen sind. Das war der Grund, warum wir im Ausmaß heruntergegangen sind. Der Grund dafür, warum wir auf „Anhaltspunkt“ gegangen sind, war tatsächlich die Unklarheit, ob dieser Effekt überhaupt relevant ist, ob man überhaupt auf Basis dieses Endpunktes von Zusatznutzen sprechen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel. – Erledigt? – Fragen? – Ich habe noch mal Herr Kunz und dann Herrn Professor Krüger.

**Herr Kunz:** Ich habe eine Frage zu den aufgetretenen Nebenwirkungen, insbesondere denjenigen an den Injektionsstellen. Ist dies auf die Anwendung durch den Patienten zurückzuführen? Ist das auf die Art der Applikation mit Spritze zurückzuführen, oder gibt es noch weitere Dinge, die dies beeinflussen haben könnten? Würde mit einem anderen Applikationssystem damit gerechnet werden, dass die gleichen Nebenwirkungen auftreten, vielmehr die unerwünschten Ereignisse?

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

**Frau Dr. Kurzawa (Lilly):** Sie sprechen die Reaktionen an der Einstichstelle an. Grundsätzlich ist es so, wie Sie das erwähnt haben, dass es bei den Injektionen zu einer Rötung kommt, zu einer Schwellung nach der Injektion. Wir wissen bisher nicht hundertprozentig, woran es denn eigentlich liegt. Wir empfehlen den Patienten bestimmte Injektionsorte, also den Oberschenkel, den Bauch und auch die Rückseite der Arme. Wir empfehlen auch, dass das Ixekizumab vorher aus dem Kühlschrank genommen wird, damit eben die Injektionslösung nicht so kalt ist. Aber eine ganz genaue Rationale, warum es zu diesen Reaktionen an der Einstichstelle kommt, haben wir bisher nicht. Es ist eine übliche unerwünschte Wirkung bei den Biologika. Wir sehen, dass diese Reaktionen an der Einstichstelle initial relativ hoch sind, im Langzeitverlauf über die Therapie aber deutlich reduziert sind. Wir haben jetzt, Ende Juni, die ersten Drei-Jahres-Daten auf dem Europäischen Kongress präsentiert, und hierbei konnten wir zeigen, dass die initialen Reaktionen, die wir nach drei Jahren gesehen haben, bei den Patienten bis auf etwa die Hälfte reduziert sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Krüger, dann Herrn Nell und Herrn Rasch.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Ich komme erneut kurz zur Enthesitis zurück. Ich will nur ergänzen, dass das tatsächlich für die Patienten unter dem Aspekt des Leidensdrucks ein extrem gravierender Endpunkt ist. Das bildet der Leeds-Index vielleicht gar nicht so sehr ab, weil es im Prinzip ausreicht, wenn die Ferse massiv betroffen ist, sodass der Patient nicht mehr gehfähig ist, damit nicht mehr arbeitsfähig ist, und das würde nur mit einer Lokalisation sozusagen bewertet. Neben der Haut ist bei vielen Patienten die Enthesitis tatsächlich das, was den Leidensdruck des Patienten am meisten beeinflusst, und insofern meine ich, dass dies ein ganz besonders wichtiger Endpunkt ist.

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

**Herr Dr. Nell:** Ich habe noch eine Frage an den Hersteller, noch einmal zur Studie: Wie erklären Sie sich, dass unter Ixekizumab mehr Patienten die Therapie abgebrochen haben als unter dem Komparator? Ich glaube, das waren 14 Prozent versus 2 Prozent. Auf der anderen Seite: Es gibt keine erhöhten Abbruchraten wegen UEs, und meines Wissens gab es auch kein unzureichendes Ansprechen; da gab es auch keinen Unterschied.

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

**Herr Dr. Schacht (Lilly):** Ja, es gibt einen Patienten, der unter Adalimumab die Studie abgebrochen hat, weil er die Einschlusskriterien nicht erfüllt hatte, und sieben Patienten unter Ixekizumab. Diese sieben teilen sich über verschiedenste Gründe auf: Zwei hatten die Einschlusskriterien nicht erfüllt, nur einer mit unerwünschtem Ereignis, einer mit Patientenwunsch, einmal Sponsorentscheidung und zweimal unzureichende Wirksamkeit. Also ergibt sich hier kein Muster, dass es irgendwelche Gründe gab, die besonders zu einem Studienabbruch in dem einen oder anderen Arm geführt haben.

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

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Noch eine kurze Anmerkung zu der Äußerung von Herrn Vervölgyi: Sie haben ja gerade gesagt, dass Sie sich unsicher waren, ob die Effekte bei druckschmerzhaften, geschwollenen Gelenken überhaupt relevant waren; deswegen auch die zweite Abstufung bei der Wahrscheinlichkeit. Allerdings liegt hier zeitgleich auch ein Effekt beim PASI 100 vor, der meines Erachtens unbestritten patientenrelevant sein dürfte. Insofern verstehe ich nach wie vor nicht, warum es dort zu einer Abstufung der Aussagesicherheit gekommen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das nehmen wir zur Kenntnis, Herr Vervölgyi, ja? – Weitere Fragen sehe ich nicht. – Frau Kretschmer, bitte.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Wir hatten drei Blöcke. Einerseits ging es um die Notwendigkeit, eine Aufteilung der Biologika-naiven Patienten vornehmen zu müssen, die Diskussion, in der wir schon gesagt haben, dass es weder Versorgungsrealität ist noch es in den Behandlungsempfehlungen empfohlen wird, weil die Evidenzlage einfach so gering ist, wie sie ist. Herr Krüger hat da meines Erachtens sehr eindrückliche Worte verwendet. Deshalb spielen für uns die prognostischen Faktoren bei der Unterteilung keine Rolle. Es bleiben damit die Gesamtheiten der Biologika-naiven Patienten und Biologika-erfahrenen Patienten übrig. Die Effekte, die wir bei der Gruppe der Biologika-naiven Patienten zeigen können, stehen auch für das, was patientenrelevant ist: Die Sehnenansätze, die Schmerzen an den Gelenken und die Hautbetroffenheit sind eben die Effekte, aufgrund derer wir einen Zusatznutzen als gerechtfertigt ansehen.

Der dritte Punkt dazu betrifft die Frage, wann bei den Biologika-erfahrenen Patienten das Ixekizumab einsatzfähig wird. Da muss ich, wie Sie schon gesagt haben, Herr Hecken, natürlich sagen, dass Ixekizumab hier gute Daten vorgelegt hat, hochwirksame Daten vorgelegt hat, sodass wir hier in diesem Bereich der Biologika-erfahrenen Patienten es auch als die Therapie für einen wohl wirksamen Einsatz sehen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. Herzlichen Dank dafür, dass Sie a) so lange gewartet haben und uns b) hier nun doch noch 45 Minuten lang Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was hier jetzt diskutiert worden ist, in unsere Entscheidungsfindung einzubeziehen haben. – Damit ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 13:34 Uhr