

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Tofacitinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. September 2018
von 10:00 Uhr bis 10:44 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Anders
Frau Kaup

Angemeldete Teilnehmer der **Amgen GmbH:**

Herr Prof. Dr. Ebert
Frau Dr. Hermann

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

Herr Prof. Dr. Kekow

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

Herr Ebner
Frau Friedrich

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

Herr Prof. Dr. Krüger

Angemeldete Teilnehmer der **Medac GmbH:**

Herr Bahr
Herr Dr. Johannes

Angemeldete Teilnehmer der **Pfizer Pharma GmbH:**

Herr Dr. Behmer
Frau Genet
Herr Leverkus
Herr Dr. Meng

Angemeldete Teilnehmer der **Roche Pharma AG:**

Frau Diez
Herr Dr. Flacke

Angemeldete Teilnehmer der **UCB Pharma GmbH:**

Herr Bunsen
Herr Dr. Jöres

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So, meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a; hier ganz konkret Tofacitinib. Erneute Bewertung nach Befristungsablauf für die Patientengruppe b2. Wir hatten uns ja schon einmal mit dem Wirkstoff beschäftigt. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 20. Juli 2018, zu der Stellungnahmen abgegeben worden sind zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer, das ist hier Pfizer Pharma GmbH, dann von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, vom RABBIT-Register-Sachverständige Deutsches Rheumaforschungszentrum Berlin, dann von weiteren pharmazeutischen Unternehmen, hier namentlich AbbVie Deutschland GmbH, Amgen GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Medac, Roche Pharma AG und UCB Pharma GmbH und vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller und vom Berufsverband der Deutschen Rheumatologen.

Ich muss zunächst der guten Ordnung halber die Anwesenheit feststellen für unser Protokoll. Für Pfizer müssten da sein zum einen Herr Dr. Behmer, Frau Genet, Herr Leverkus und Herr Dr. Meng, vom Berufsverband der Deutschen Rheumatologen Herr Professor Dr. Kekow, vom Deutschen Rheumaforschungszentrum Berlin Frau Dr. Strangfeld, für AbbVie Herr Dr. Anders, Frau Kaup, von Amgen Herr Professor Dr. Ebert, und Frau Dr. Hermann, von Bristol Frau Friedrich – es bleibt dabei, dass Herr Ebner nicht kommt; alles klar –, von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie Herr Professor Dr. Krüger, von Medac Herr Bahr und Herr Dr. Johannes, von Roche Frau Diez und Herr Dr. Flacke, von UCB Herr Bunsen und Herr Dr. Jöres und Herr Rasch vom vfa. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Ich habe nämlich bei der Vielzahl der Teilnehmer den Überblick verloren; es scheinen alle aufgerufen zu sein.

Ich begrüße Sie ganz herzlich, Danke, dass Sie der Einladung gefolgt sind. Üblicher prozessleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit gebe, zur Dossierbewertung Stellung zu nehmen der Hinweis, dass wann immer Sie das Wort ergreifen, Sie bitte das Mikrofon benutzen, Ihren Namen und die entsendende Institution oder das Unternehmen nennen. Wir können alle Aspekte, die aus Ihrer Sicht wichtig sind, die aus Sicht der Bänke und der Patientenvertretung wichtig sind erörtern. Mich würde interessieren – das haben wir beim letzten Mal schon diskutiert, aber jetzt ist halt doch einige Zeit weiter ins Land gegangen – bezogen auf die Kliniker, wie Sie den Stellenwert von Tofacitinib in der klinischen Praxis ein Jahr nach der Zulassung einschätzen, insbesondere gegenüber anderen Therapeutika in der rheumatoiden Arthritis. Dazu haben Sie sich in den Stellungnahmen auch geäußert, aber das würde ich gern hier noch einmal hören. Dann müssen wir uns mit dem Nebenwirkungsprofil beschäftigen, das hier eine relevante Rolle gespielt hat in der Nutzenbewertung, insbesondere auch gegenüber den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, und dann stellt sich eben auch zukunftsweisend die Frage, wie in den neu zugelassenen Indikationen von Tofacitinib, insbesondere in der Psoriasis-Arthritis die Nebenwirkungsprofile gesehen werden. Das sind aber nur zwei Punkte, daneben werden wir sicher eine Reihe von anderen Fragestellungen erörtern müssen. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Herr Leverkus, bitte schön.

Herr Leverkus (Pfizer): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Bevor wir in die Anhörung einsteigen, möchte ich gerne meine Kollegen vorstellen, die heute mit mir hier sind. Zu meiner Rechten sehen Sie Frau Dr. Genet; Frau Dr. Genet ist in meinem Team für die Methodik und die statistische Auswertung des Tofa-Dossiers zuständig. Neben ihr sitzt Herr Dr. Olaf Behmer; er ist in der Abteilung Medizin für Tofacitinib in der rheumatoiden Arthritis zuständig, ganz außen

rechts sitzt Herr Dr. Thomas Meng; er leitet die Abteilung Medizin mit dem Schwerpunkt Entzündungskrankheiten/Immunologie bei Pfizer. Mein Name ist Friedhelm Leverkus; ich leite bei Pfizer die Abteilung, die für Tofacitinib zuständig ist.

Wenn Sie nichts dagegen haben, Herr Vorsitzender, würde ich mir die einleitenden Worte mit Herrn Meng teilen. Herr Meng wird eine kurze Einführung zur Erkrankung geben. Anschließend würde ich auf das Verfahren und die Nutzenbewertung eingehen.

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

Herr Dr. Meng (Pfizer): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Die rheumatoide Arthritis ist die häufigste chronisch entzündliche Erkrankung der Gelenke. Das wichtigste Charakteristikum der Erkrankung ist eine Vielzahl entzündeter Gelenke. Untersuchungen zur rheumatoiden Arthritis in der Bevölkerung ergeben eine deutschlandweite Häufigkeit von 0,8 Prozent, wobei Frauen circa dreimal häufiger betroffen sind als Männer. Allein in Deutschland geht man von circa 550 000 Patientinnen und Patienten aus.

Bezüglich der Therapie gelten Etanercept und Adalimumab als Vorreiter der Biologikatherapie, die die Versorgungsstrategien und damit die Behandlung von rheumatoiden Arthritis-Patienten seit der Jahrtausendwende dramatisch verbessert haben. Während früher der Rollstuhl den schicksalhaften Endpunkt bei schweren Krankheitsverläufen markierte, können Patienten heute bei entsprechender Behandlung ein weitgehend symptom- und beschwerdefreies Leben führen. Eine auf das Therapieziel Remission oder zumindest eine geringe Krankheitsaktivität ausgerichtete Behandlung mit hoch wirksamen Medikamenten wie den Biologika führt dazu, heutzutage auch Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren effektiv behandeln zu können und bessere strukturelle und funktionelle Ergebnisse zu erzielen.

Da bei circa 30 bis 40 Prozent der Patienten trotz intensivierter Behandlung kein ausreichender Therapieerfolg erreicht werden kann, ist es wichtig, neue Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zu entwickeln, die in Zweitlinie eine mindestens gleichwertige Alternative zu den Biologika darstellen. Ein solches Medikament ist Tofacitinib; durch die primäre Hemmung der Januskinasen I und III blockiert Tofacitinib die intrazelluläre Signalübertragung, was eine Modulation der überschießenden inflammatorischen Antwort zur Folge hat. Als Vorteil für die Patienten ergibt sich, dass Tofacitinib als kleines Molekül im Gegensatz zu Biologika oral verabreicht wird. Daraus resultiert zudem, dass es nicht wie zum Beispiel bei Adalimumab zu Reaktionen an den Einstichstellen kommen und kein sekundärer Wirksamkeitsverlust durch neutralisierende Antikörperbildung auftreten kann. Das Nebenwirkungsprofil, beispielsweise das Auftreten von Infektionen, Malignomen und kardialen Ereignissen, ist dabei dem von Adalimumab vergleichbar. Bei Auftreten einer Nebenwirkung ist Tofacitinib durch eine sehr kurze Halbwertszeit von circa drei Stunden im Vergleich zu Biologika mit Halbwertszeiten von mindestens drei Tagen bis mehreren Wochen gut steuerbar; Nebenwirkungen sind somit besser beherrschbar. Die sehr gute Wirksamkeit der Substanzen Tofacitinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab ist dabei vergleichbar.

Tofacitinib ist seit Mai 2017 für Patienten mit rheumatoider Arthritis in Deutschland verfügbar und hat sich bereits für die Patienten und die behandelnden Ärzte als wichtige Therapieoption etabliert. Dementsprechend empfiehlt die Rheumatologische Fachgesellschaft in Deutschland, BDRh, bereits in ihrer evidenzbasierten S2-Leitlinie Tofacitinib, also erstmalig auch einen JAK-Inhibitor, gleichberechtigt mit den Biologika in der Kombinationstherapie mit Methotrexat für Patienten, die auf ein oder mehrere konventionelle synthetische Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Damit hat die Therapie mit Tofacitinib einen wichtigen Stellenwert im Versorgungsalltag für

Patienten mit rheumatoider Arthritis in Deutschland, vergleichbar der Biologika wie dem Adalimumab. Zudem ist Tofacitinib in den USA bereits seit November 2012 für die Therapie der rheumatoiden Arthritis zugelassen. Daher liegen entsprechende Langzeitdaten vor. Es existieren allein 21 klinische Studien inklusive Langzeitstudien im Rahmen des Studienprogramms. Bislang wurden Daten zu mehr als 23 000 Behandlungsjahren von Patienten im klinischen Studienprogramm erfasst. Mehr als 7 000 Patienten wurden bisher in klinischen Studien mit Tofacitinib behandelt. Die publizierten Daten zur Dauer der laufenden Langzeitstudie beträgt mehr als neun Jahre; die weltweite Anzahl der mit Tofacitinib behandelten Patienten beläuft sich mittlerweile auf über 116 000.

Zum Schluss meiner Ausführung informiere ich Sie, dass Tofacitinib seit einigen Wochen sowohl zur Therapie der Psoriasis-Arthritis, einer weiteren chronischen Erkrankung des rheumatologischen Formenkreises, als auch zur Behandlung der Colitis Ulcerosa, einer chronisch entzündlichen Erkrankung des Darmes, in Deutschland zugelassen ist.

Herr Vorsitzender, Ihr Einverständnis vorausgesetzt, möchte ich abschließend zum Eingangsstatement das Wort nochmals an Kollegen Leverkus übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Meng. – Herr Leverkus bitte.

Herr Leverkus (Pfizer): Danke schön, Herr Vorsitzender. – Wir sind heute in einer ungewöhnlichen Situation für eine frühe Nutzenbewertung. Der Beschluss vom 19. Oktober wurde auf ein halbes Jahr befristet; abweichend von den ursprünglichen Teilpopulationen wurde eine gemeinsame Bewertung des Zusatznutzens für Biologika-naive Patienten, die erstmalig für die DMARDs-Therapie infrage kommen, als sinnvoll erachtet. Wir haben daher Tofacitinib im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab für fast 1 200 Patienten aus den Studien ORAL STANDARD und Oral STRATEGY vorgelegt. Durch die gemeinsame Auswertung des zusammengefassten Patientenkollektivs stellt das allein eine sehr solide Evidenzbasis für eine frühe Nutzenbewertung dar. Wie Kollege Meng bereits ausgeführt hat, liegen darüber hinaus umfangreiche Langzeitdaten zur Behandlung mit Tofacitinib vor. Schwerwiegende Infektionen sind ein bekanntes Risiko von Tofacitinib und anderen biologischen DMARDs. Da zum Glück schwerwiegende Infektionen relativ seltene Ereignisse sind, basiert das Ergebnis der Metaanalyse trotz zweier Studien auf nur kleinen Fallzahlen und wird im Wesentlichen von der ORAL STANDARD-Studie getrieben. Nur zwei Fälle weniger reichen aus, damit die Signifikanz verlorenggeht. Wir sehen bei der ORAL STANDARD eine innerliche Heterogenität im Vergleich sowohl mit anderen Adalimumab-Studien als auch mit anderen Tofacitinib-Studien. Sie ist also als Ausreißer zu betrachten. Übrigens hat das IQWiG auch im Bericht zu den Biologika die ORAL STANDARD-Studie für den Studienpool Adalimumab ausgeschlossen, weil sie zu sehr von den anderen Studien abgewichen ist.

Für das Zulassungsverfahren 2016 wurden umfangreiche Auswertungen zu schwerwiegenden Infektionen vorgelegt. Erstens wurden die Effekte auf das Immunsystem untersucht. Zweitens wurde eine Sicherheitscharakterisierung auf Basis des klinischen Programms und der Langzeitdaten vorgelegt. Drittens wurden Auswertungen vorgelegt, die das Risiko mit den relevanten Standardtherapien in der RA verglichen. In seinem Assessment-Report fasst der Ausschuss für Humanarzneimittel dazu auf Seite 153 die Datenlage für den Endpunkt „Schwerwiegende Infektionen“ zusammen. Einmal: Es besteht eine große Sicherheitsdatenbasis. Und: Die Inzidenz von schwerwiegenden Infektionen unter Tofacitinib ist insgesamt mit denen der bei den biologischen cDMARDs vergleichbar; sagt die Kommission.

Zusammenfassend kann man sagen: Tofacitinib und Adalimumab sind in der Gesamtschau der Wirksamkeitsendpunkte und Sicherheitsendpunkte vergleichbar. Das zeigt sich bei den Remissionen, der

niedrigen Krankheitsaktivität, bei druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, bei Fatigue, Schmerz und körperlichem Funktionsstatus und nicht zuletzt der Lebensqualität. In Gesamtraten an schwerwiegend unerwünschten Ereignissen und Abbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigt sich kein Unterschied. Auch bei der Gesamtrate der Infektionen oder der schweren Infektionen zeigt sich kein Unterschied. Auch in der Zusammenschau aller Daten zeigt sich die Vergleichbarkeit bezüglich schwerwiegender Infektionen im Vergleich zu den biologischen DMARDs. Schließlich hat Tofacitinib im Vergleich zu Biologika einen Zusatznutzen, der sich im Verfahren nicht abbilden lässt, ein Vorteil der oralen Gabe im Vergleich zur intravenösen bzw. subkutanen Gabe von Biologika. In der Gesamtschau sehen wir somit nach unserem Erachten Tofacitinib als gleichwertig gegenüber Adalimumab an. – Ich danke Ihnen vielmals.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, herzlichen Dank, Herr Leverkus. – Dann würde ich gern die erste Frage an Herrn Krüger richten; da sind wir ja genau an dem Punkt, bei dem Herr Leverkus aufgehört hat. Herr Professor Kekow, Sie haben in Ihrer Stellungnahme auch gesagt, dass Sie nach wie vor einen gleichwertigen Nutzen von Tofacitinib und Adalimumab sehen, dass es hier aus Ihrer Sicht auch keine irgendwie auffälligen Nebenwirkungsprofilunterschiede gebe; eine gleichwertige Wirksamkeit von Tofacitinib und Adalimumab sehen Sie auch. Sie sehen unverändert weder Vor- noch Nachteile in der Morbidität. Beim Endpunkt schwerwiegende Infektionen tragen Sie vor, dass der Nachteil für Tofacitinib zwar statistisch signifikant, jedoch mit methodischen Limitationen behaftet sei – geringe Fallzahl, Möglichkeit eines zufälligen Effektes, auffällig niedrige Raten im Kontroll-Arm Adalimumab, Verzerrung zugunsten von Tofacitinib nicht ausschließbar –, und sagen, beim Sicherheitsprofil sollte man einfach auf die Gesamtschau der verfügbaren Evidenz abstellen. Also, Sie sagen im Prinzip das, was Herr Leverkus am Schluss auch ausgeführt hat. Vielleicht könnten Sie das eben einfach noch einmal ein Stück weit präzisieren, damit wir es auch zu Protokoll haben. Es ist mir egal, wer es macht.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH): Im Prinzip haben Sie das jetzt schon summiert. Wir haben ja eine Menge Studien zur Verfügung, jetzt mehr als die, die für diese Bewertung herangezogen worden sind, und eine große Gesamtstudienpopulation, aber mittlerweile haben wir auch schon eine Menge Erfahrung aus dem Einsatz in der Praxis, selbst in Deutschland etwas mehr als ein Jahr; aber in anderen Ländern wie in den USA oder in der Schweiz sind schon fünf bis sechs Jahre zusammengekommen, sodass man neben den Studiendaten auch sozusagen über Real-Life-Daten verfügt, und das ergibt eigentlich insgesamt ein homogenes Bild, wo man sagen kann, dass die Verträglichkeit insgesamt und jetzt speziell auch schwere infektiöse Ereignisse nicht unterschiedlich sind. Ich glaube, der springende Punkt ist, dass in dieser speziellen Patientenselektion, die hier bewertet worden ist, das Adalimumab außerordentlich wenig Ereignisse geboten hat im Vergleich zu den Zahlen, die wir auch aus mittlerweile 15 Jahren Daten mit dem Adalimumab insgesamt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Herr Kekow und, wenn Sie möchten, dann auch Frau Strangfeld, weil Sie ja ähnlich argumentierte Darstellungen haben.

Herr Prof. Dr. Kekow (BDRh): Ich darf die Ausführungen meiner Vorredner nur unterstreichen. Auch ich bin jetzt seit gut einem Jahr Anwender der JAK-Inhibitoren, sowohl Tofacitinib als auch das Baricitinib, was auch schon einmal vor einem Jahr hier Gegenstand der Beratung war. Ich denke, diese Substanzen sind eine enorme Bereicherung in unserem Portfolio. Die Situation ist ja die in der klinischen Praxis, dass wir Patienten haben, die mit MTX nicht ausreichend eingestellt sind. Die werden traditionell erst mal auf ein TNF-Blocker eingestellt, zum Beispiel auf Adalimumab. Wenn das nicht läuft, was machen wir dann? Dann haben wir gar nicht mehr so viele Optionen.

Insofern kommt der JAK-Inhibitor, egal von welcher Firma er jetzt kommt, eigentlich zur rechten Zeit, und hier können wir zum Beispiel die JAK-Inhibitoren nach TNF-Versagen ebenso gut einsetzen wie primär gleichwertig bei alleinigem MTX-Versagen. Hier bewähren sich die JAK-Inhibitoren eigentlich sehr, sodass wir durchaus in einer Erstberatung dem Patienten sagen: Wir haben hier eine neue Substanz. Möchtest du eine Tablette haben oder möchtest du lieber subkutan spritzen oder Infusionen haben? Insofern hat sich hier patientenseitig die Sache sehr geändert. Zudem haben wir auch mit den JAK-Inhibitoren, da sie nicht inhomogen sind, eine wunderbare Langzeitperspektive. Wir müssen also nicht das Auftreten von Antidrug-Antikörpern und ein Wirkversagen über die Zeit befürchten.

Was die Nebenwirkungen angeht, sehe ich in den Auswertungen der beiden Studien hier von Pfizer keine Signale, die mich beunruhigen. Es sind einzelne Beobachtungen von schweren Infektionen, und diese Definition einer schweren Infektion ist ja doch etwas schwierig zu verstehen. Sie geht zurück auf die parenterale Anwendung von Antibiotika oder die Notwendigkeit einer Hospitalisierung. Da wissen wir natürlich, dass das eine sehr individuelle und subjektive Entscheidung ist und nichts Objektives darstellt. Interessant sind auch Untersuchungen zu JAK-Inhibitoren, die zeigen, dass die wahren Risiken eigentlich in der begleitenden Therapie liegen. Infektionen treten häufiger auf, wenn die Patienten MTX einnehmen, in hohen Dosen MTX bekommen, gleichzeitig Glukokortikoide einnehmen oder schon mehrere andere TNF-Blocker vorher hatten. Insofern sind diese Risiken durch verschiedene Dinge begründet. Was das Gesamtrisiko angeht, muss ich sagen, sind wir doch in einer sehr komfortablen Situation, wie hier schon ausgeführt wurde. Durch die Daten aus den USA und auch durch die Registerauswertungen in Kanada wissen wir sehr gut, was wir von den Substanzen zu halten haben und, wie gesagt, im klinischen Alltag spielen diese Infektionen keine andere Rolle oder stellen keine besonderen Risiken dar, als wie wir das von MTX oder anderen Substanzen her kennen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kekow. – Frau Dr. Strangfeld, dann Herr Kaiser.

Frau Dr. Strangfeld: Also, ich kann Daten vom RABBIT-Register berichten. Hier sehen wir, dass Tofacitinib und überhaupt die JAK-Inhibitoren jetzt, anderthalb Jahre nach Zulassung, in der klinischen Praxis ganz gut angenommen werden. Wir haben 257 Patienten unter Xeljanz jetzt im Register. Was wir sehen, ist, dass besonders Patienten nach einem Biologikaversagen und mit vielen Komorbiditäten mit Tofacitinib behandelt werden, sodass wir eigentlich gedacht haben, unadjustierte Inzidenz im Rahmen schwerwiegender Infektionen könnten hier in dieser Patientenpopulation höher sein. Sie sind aber vergleichbar oder sogar etwas vergleichbarer, vor allen Dingen mit der Kontrollgruppe, möglicherweise etwas geringer als bei den Biologika, wo wir seit vielen Jahren mit über 5 600 Patientenjahren unter Beobachtungen beispielsweise bei Enbrel mit einer Inzidenz von 3,4 quasi gleichmäßig bleiben, und natürlich können wir so viel Evidenz aus den Registern noch nicht schöpfen. Die Ereigniszahlen sind für Tofacitinib noch sehr gering. Trotzdem dachte ich, bei der doch schwierigen Patientenpopulation, die sich jetzt im Register abbildet, sehen wir da kein Signal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, herzlichen Dank. – Herr Kaiser bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich würde versuchen, erst mal die Diskussion auf den Punkt zu fokussieren, der sage ich mal tatsächlich auch strittig ist zwischen der Bewertung und einzelnen Stellungnehmern. Es gibt ja keinen Streitpunkt in der Wirksamkeit und in der ähnlichen und vergleichbaren – je nachdem, wie man es formulieren möchte – Wirksamkeit von Tofacitinib. Das zeigen auch die Daten in Konsistenz der beiden Studien. Der Streitpunkt oder die unterschiedliche Ansicht gibt es eben zum Endpunkt schwerwiegende Infektionen, weil aus den beiden Studien, die im direkten Vergleich und in die-

ser konkreten Therapiesituation – – Das darf man eben auch nicht vergessen: Wir bewerten ja nicht Tofacitinib für alles, und das ist hier eine Bewertung von Tofacitinib in Kombination mit Methotrexat für Patienten, die jetzt als Erstes als biologisches DMARD bekommen sollten und die bislang noch kein biologisches DMARD hatten. Das ist etwas anderes, als Tofacitinib sich insgesamt anzugucken. In dieser konkreten Situation zeigen die beiden direkt vergleichenden Studien – das ist ja eine besondere Situation, muss man sagen; es ist auch gut, dass solche Studien durchgeführt worden sind – eben nicht statistisch heterogen, sondern homogen, einen signifikanten Unterschied bei schwerwiegenden Infektionen. Gut. Wir hatten ja in unserer Dossierbewertung so ein, zwei Punkte hinsichtlich Dateninkonsistenz beschrieben, in dem Dossier auch im Vergleich mit dem Studienbericht, auch im Vergleich mit dem vorhergehenden Verfahren.

Sie haben jetzt von der Firma Pfizer zwei Punkte aufgelöst mit Ihren nachgereichten Daten, die Inkonsistenz bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, betreffend die Infektionen. Was Sie nicht aufgelöst haben, ist, dass es eine Definition zu schwerwiegenden Infektionen gibt, die so ganz allgemein die übliche ist, die über die SUE-Definition hinausgeht, nämlich auch noch die eventuell notwendige Antibiotikatherapie mit einbezieht. Das haben Sie in Ihren Studien ja untersucht, und das ist auch in vielen anderen Rheumastudien untersucht worden. Was hier auffällt, ist, dass diese Definition eine breiter gefasste ist, nämlich alle Patienten gezählt werden sollten, die die Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllen, plus diejenigen, die das gegebenenfalls nicht erfüllen, also nicht hospitalisiert wurden, aber bei denen eine Antibiotikatherapie notwendig war. Das ist erst mal eine breitere Definition als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Ihre Daten zeigen aber, dass diese Operationalisierung weniger Patienten gezählt hat. Das haben Sie jetzt mit Ihrer Stellungnahme auch nicht aufgelöst. Da würde ich gerne wissen, was da tatsächlich die konkreten Zahlen sind. Das hat auch deswegen eine Bedeutung, weil die Daten, die Sie und auch andere Stellungnehmende, auf die Sie verweisen, eine Metaanalyse aus dem Jahr 2015, schon veraltet – – Man könnte sie also liegen lassen, weil sie nur die Daten von 2013 hat, man könnte sie auch liegen lassen, weil sie methodisch in sich widersprüchlich ist. Sie sagen, die Studien sind alle nicht ähnlich, wir machen keine Netzwerkmetaanalyse, machen dann aber einen naiven einarmigen Vergleich; also, das kann man eigentlich alles vergessen. Aber in dieser konkreten Situation rekurriert man auf diese Definition der Infektion mit Antibiotikatherapie und ist dabei gleichzeitig auch noch deutlich sogar unter den Zahlen, die Sie selbst uns im Dossier gegeben haben, die aber weiterhin noch zu niedrig sind. Also, ganz konkrete Frage: Was steckt hinter den schwerwiegenden Infektionen, die nicht alleine die SUE-Kriterien erfüllen sollen, sondern zusätzlich auch noch das Antibiotikakriterium dazu führen würde, ein solches Ereignis zu zählen?

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

Herr Dr. Behmer (Pfizer): Also, die Definition für eine schwerwiegende Infektion entspricht dem, was sie sagt: Es ist die Standardinformation, die umfasst beides: Die Hospitalisation und die Antibiotikagabe. Also, beide Kriterien sollten erfüllt sein und nicht oder eins von den beiden sollte erfüllt sein, um sozusagen dieses Ereignis als „schwere Infektion“ zu werten; das ist die Standarddefinition. Wir haben da keine Trennung zwischen Patienten, die nur hospitalisiert werden oder die eben zusätzlich noch eine Antibiotikatherapie bekommen, ohne hospitalisiert zu werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Das wäre ja eine Erklärung, das entspricht aber nicht der Definition in Ihrem Studienbericht und es entspricht auch nicht der Definition in der von Ihnen vorgelegten Metaanalyse, wo

ganz klar von „und/oder“ die Rede ist; das ist auch die allgemein übliche Definition. Also, deswegen konkret noch einmal die Frage: Ist da vielleicht doch irgendetwas ein Problem?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Genet.

Frau Genet (Pfizer): Zu den schwerwiegenden Infektionen: Alle Daten aus unseren klinischen Studien, die wir haben, entsprechen ganz genau der Definition, die Herr Behmer schon gegeben hat, und Sie haben sie bekommen. Weitere Daten haben wir nicht.

Herr Dr. Kaiser: Das heißt, wenn ich das zusammenfassen darf: Sie können den Widerspruch zwischen der Definition dieser schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in Ihrem Studienbericht und den vorgelegten Daten nicht auflösen.

Frau Genet (Pfizer): Über welche Unterschiede reden Sie hier, die Unterschiede zwischen dem Modul IV und den SUEs, die in unserem klinischen CSR sind? Es sind zwei unterschiedliche Operationalisierungen, über die wir jetzt gerade reden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich kann es noch einmal erläutern, und vielleicht mache ich es einfach an einer konkreten Zahl. Sie haben in der ORAL STANDARD-Studie in dem Tofacitinib-Arm – das ist die gleiche Situation in der ORAL STRATEGY; das liegt also nicht an der Studie – schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende Infektionen, elf Patienten mit einem Ereignis. Sie haben bei der anderen Definition, die weiter gefasst ist, ausweislich Ihres Studienberichts, ausweislich Ihres Studienprotokolls, hier in den Zusatzanalysen – und nur in den Zusatzanalysen haben Sie sie vorgelegt – neun Ereignisse. Neun ist kleiner als elf. Eine breitere Definition muss mindestens elf liefern, eher mehr. Das ist der Widerspruch, den ich sehe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Genet.

Frau Genet (Pfizer): Diese Frage kann ich dann beantworten. Es erklärt sich bei dem Fakt, dass wir in unserem Studienbereich dann eigentlich zwei Datenbanken hatten. Es gab die MedDRA-Datenbank, die SUE enthält, schwerwiegende Infektionen, die wir im Modul IV dargestellt haben, und zusätzlich gab es diese Endpunkte SUEs. Das kommt aus einer anderen Datenbank, nicht der MedDRA-Datenbank. Im Dossier fiel dann die Darstellung der UEs, die standardisierte Gruppierung nach SOC und PT, weg, und abweichende Operationalisierungen aus dem Studienbericht wurden hier nicht berücksichtigt. Aber wie Sie selber gesagt haben: In den anderen Endpunkte sind eigentlich nur wenige Ereignisse. Das heißt, die Darstellung, die wir hier gemacht haben, ist unserer Meinung nach ausreichend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich verstehe es nicht, aber vielleicht hat es Herr Kaiser verstanden. – Bitte.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht habe ich es so richtig verstanden, dass Sie in der Definition der schwerwiegenden Infektionen sind, die übrigens die allgemein übliche ist und die auch in der von Ihnen zitierten Metaanalyse von Strand 2015 benutzt wurde, die unter wesentlicher Mitarbeit der Firma Pfizer erstellt wurde. Diese allgemein übliche Definition erfasst nach Ihren Worten nicht jegliche schwerwiegende Infektion, die im MedDRA-System kodiert worden ist. Ist das richtig?

Frau Genet (Pfizer): Es ist richtig. Zwischen diesen zwei Definitionen aus der MedDRA- und der anderen, der Argus-Datenbank, gibt es dann einige Abweichungen; die kann ich Ihnen leider nicht direkt unterbreiten, aber ich sage einige Beispiele. Es gibt dann Ereignisse, die als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, als SUEs, klassifiziert worden, aber nicht als SIE; deswegen sind es weniger. Es gibt einige Ereignisse... und auch die Bacterial und die Clostridial Sepsis. Diese Ereignisse sind in der einen Datenbank, der Argus-Datenbank, nicht als schwerwiegende Infektionen klassifiziert worden, in der anderen schon. Aber wir haben hier, wie gesagt, die Darstellung nach MedDRA – das ist unserer Meinung nach Standard und adäquat –, und diese Darstellung haben wir hier übernommen. Die anderen Abweichungen aus unserem Studienbericht haben wir im Dossier nicht berücksichtigt.

Herr Dr. Kaiser: Das, so muss man natürlich sagen, verharmlost dann die auftretenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die Infektionen auch in der Metaanalyse von Strand 2015, weil Sie da ganz offensichtlich dasselbe für die Tofacitinib-Studien gemacht haben. Jenseits der eben schon von mir beschriebenen methodischen Probleme entwertet das diese Arbeit noch viel mehr. Übrigens ist auffällig – dies für diejenigen, die noch nicht so intensiv in die Daten eingetaucht sind –, dass Sie dadurch nur Ereignisse im Tofacitinib-Arm reduzieren, wegrechnen, aber nicht im Vergleichs-Arm, also den Unterschied zwischen Tofacitinib und Adalimumab kleiner machen.

Aber Sie müssten doch in der Lage sein, darzustellen, ob es Patienten mit einer Antibiotikatherapie gibt, die eine Infektion hatten; denn Sie haben ja Infektionen im MedDRA-System gezählt, und Sie wissen, ob Patienten während der Studie eine Antibiotikatherapie bekommen haben. Sie müssten also relativ einfach in der Lage sein, zu identifizieren, ob es Patienten gibt, die eine Infektion hatten, eine Antibiotikatherapie, und bislang nicht als SUE gezählt worden sind. Die kann man einfach identifizieren, weil alle Ihre Daten in der Datenbank sind. Wenn Sie das machen, dann haben Sie eine vernünftige Definition oder die Daten der schwerwiegenden Infektion, und das würde natürlich für das Verfahren hier wesentlich weiterhelfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Genet.

Frau Genet (Pfizer): Sie sagen, in diesem anderen Endpunkt von CSR gibt es ja weniger Ereignisse als nach der MedDRA-Definition. Aber die Ergebnisse, die wir geliefert haben, sind nach MedDRA gezählt worden. Das heißt, es sind in dem Tofacitinib-Arm noch mehr Ereignisse. Deswegen ist hier überhaupt nichts versteckt worden. Ansonsten sind diese zusätzlichen Berechnungen natürlich machbar; nur habe ich dies hier nicht bereit.

Herr Dr. Kaiser: Gut, der letzte Satz bzw. der erste Halbsatz des letzten Satzes war der ganz entscheidende: Es ist machbar. – Ja, natürlich ist es machbar, weil Sie für alle Patienten aufgeschrieben haben, ob eine Infektion aufgetreten ist, und für alle Patienten notiert haben, ob ein Antibiotikum gegeben wurde. Damit können Sie Daten zur Verfügung stellen, die es für andere biologische Wirkstoffe aufbereitet gibt, nämlich Infektionen, die entweder das Kriterium SUE oder das Kriterium Antibiotikatherapie erfüllen. Insofern wäre es sehr sinnvoll, solche Daten zu haben. Sie können es ganz offensichtlich.

Frau Genet (Pfizer): Dieses Ergebnis, wenn Sie es für sinnvoll halten, können wir natürlich nachliefern.

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

Herr Dr. Behmer (Pfizer): Ich kann das nur noch mal unterstützen, was Frau Genet sagte. Ich glaube auch nicht, dass, wenn wir die Daten hätten, diese Patienten Antibiotika bekommen hätten, die aber nicht gezählt worden wären. Ich kann nur davon ausgehen, ich kann nur spekulieren, dass diese Information in diesem Fall nicht vorlag und damit die formellen Kriterien für eine SUE oder ein SIE, also eine schwere Infektion, nicht vorlag.

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

Herr Clausen (Deutsche Rheumaliga): Ich wollte noch in diesem Zusammenhang fragen, ob Sie etwas zur Art der schwerwiegenden Infektion sagen können. Ich will jetzt nicht alle neun hören. Aber waren es vor allem Herpes-Zoster-Infektionen, oder waren es vor allem Infektionen eines anderen Erregers? Können Sie dazu irgendetwas sagen? Gab es irgendein Signal?

Herr Dr. Behmer (Pfizer): Wir haben jetzt insbesondere, was den Zoster angeht, keine Häufung von schweren Zoster-Infektionen gesehen. Wenn man sich das Spektrum der Infektionen anschaut, was wir unter Tofacitinib gesehen haben, so ist es sehr vergleichbar mit dem, was wir auch unter Biologika sehen, auch wenn Sie sich im direkten Vergleich der beiden Studien die beiden Substanzen angucken, Adalimumab und Tofacitinib bei der ORAL STRATEGY und ORAL STANDARD, dann sehen Sie ein vergleichbares Spektrum von Infektionen; also keine Infektion ist in den jeweiligen Studien häufiger als zweimal aufgetreten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch eine Nachfrage, Herr Clausen?

Herr Clausen (Deutsche Rheumaliga): Wenn Sie jetzt sagen, keines häufiger als zweimal. Gut, dann beantwortet das eben hier auch bei diesen neun Fällen, dass nichts häufiger als zweimal da war. – Okay. Dann ist das okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke. – Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Der relevante Punkt ist ja auch hinreichend erörtert worden. – Dann würde ich Ihnen die Möglichkeit geben, Herr Leverkus. Wer möchte aus Ihrer Sicht noch zusammenzufassen?

Herr Leverkus (Pfizer): Vielen Dank für die interessante Diskussion. Wir hoffen, dass einige offene Fragen geklärt werden konnten. Zur Wirksamkeit und Sicherheit von Tofacitinib liegen Daten aus klinischen Studien über mehr als neun Jahre und aus dem Versorgungsalltag über knapp sechs Jahre vor. Dadurch ist das Nutzen-Risikoprofil von Tofacitinib bekannt. Wir sind zuversichtlich, dass Sie aufgrund der Ergebnisse der ORAL STANDARD und der ORAL STRATEGY die Gleichwertigkeit von Tofacitinib mit Adalimumab bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit sehen. Für die Patienten stellen die orale Gabe, die einfache Handhabung sowie die schnelle und anhaltende Wirksamkeit von Tofacitinib Vorteile dar.

Abschließend bedanken wir uns bei allen Anwesenden für die gute und sachliche Diskussion heute Vormittag. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Tut mir leid, dass es so kurz war, aber es gab ja nicht viel zu diskutieren. Also, vor diesem Hintergrund wäre es mir lieber gewesen, wenn wir die Wirksamkeit noch hätten diskutieren müssen. Danke, dass Sie da waren. Wir werden das natürlich zu wägen haben. Und Pfizer guckt mal, ob man die Fragestellung,

(Zuruf: Machen wir!)

die Herr Kaiser hier formuliert hat, dann eben noch beantworten kann. Danke, dass Sie da waren. Damit ist diese Anhörung beendet. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:44 Uhr