

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Tofacitinib (PsA)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 7. Januar 2019  
von 15:48 Uhr bis 16:23 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Holland  
Frau Dr. Sternberg

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

Frau Dorn  
Herr Dr. Dykukha

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH:**

Herr Franke  
Frau Dr. Herrmann

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

Frau Franz  
Herr Tran

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

Frau Pfarr  
Herr Dr. Zschocke

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Bahr  
Herr Dr. Erdmann

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

Herr Dr. Gladbach  
Frau Dr. Steck

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

Frau Dr. Jentzsch  
Herr Dr. Wasmuth

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

Herr Dr. Jobst  
Frau Dr. Kisser  
Herr Leverkus  
Herr Dr. Meng

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Frankfurt** sowie den **Bundesverband Deutscher Rheumatologen (BDRh):**

Herr Prof. Dr. Kekow

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG):**

Herr Prof. Dr. Augustin (nicht anwesend)

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 15:48 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA! Für diejenigen, die heute zum ersten Mal dabei sind, ein frohes neues Jahr! Es geht um Tofacitinib und hier um ein neues Anwendungsgebiet, Psoriasis-Arthritis. Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28.11.2018, zu der Stellungnahmen eingegangen sind zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer, Pfizer Pharma GmbH, dann von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, von Herrn Professor Dr. Burkhardt, Rheumatologie, Universitätsklinikum Frankfurt, von AbbVie, von Ammirall, von AMGEN, von Janssen-Cilag, von Lilly, von Medac, von MSD SHARP & DOME, von Novartis und vom Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Wir müssen zunächst für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für Pfizer begrüßen wir Herrn Leverkus, Frau Dr. Kisser, Herrn Dr. Jobst und Herrn Dr. Meng, für den Berufsverband Deutscher Rheumatologen und zugleich in Vertretung für Herrn Professor Dr. Burkhardt Herrn Professor Dr. Kekow, von AbbVie Herrn Dr. Holland und Frau Dr. Sternberg, von Ammirall Frau Dorn und Herrn Dr. Dykukha, von AMGEN Herrn Franke und Frau Dr. Herrmann, Herr Professor Dr. Augustín von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft ist entschuldigt, von Janssen Frau Franz und Herrn Tran, von Lilly Frau Pfarr und Herrn Dr. Zschocke, von Medac Herrn Bahr und Herrn Dr. Erdmann, von MSD Herrn Dr. Gladbach und Frau Dr. Steck, von Novartis Frau Dr. Jentsch und Herrn Dr. Wasmuth sowie vom Verband forschender Arzneimittelhersteller Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner. Damit sind alle Anwesenden begrüßt.

Ich bitte alle Teilnehmer, das Mikrofon zu benutzen und ihren Namen zu nennen, da wir die Schilder aufgrund der großen Distanz nur mit Mühe lesen können.

Wir müssten uns dann im Verlauf der Diskussion im Hinblick auf die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darüber unterhalten, welche klinische Relevanz die Kombinationstherapie eines Biologikums mit Leflunomid - insbesondere im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Methotrexat - hat; das ist eine Fragestellung, die an verschiedenen Punkten in den Stellungnahmen aufgeleuchtet ist.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, die wesentlichen Punkte aus seiner Sicht darzustellen. Wer möchte beginnen? – Herr Leverkus, bitte schön.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Bevor wir über Tofacitinib in der neuen Indikation Psoriasis-Arthritis sprechen, möchte ich gerne meine Kollegen vorstellen, die heute mit mir hier sind. Auf der linken Seite sehen Sie Herrn Dr. Thomas Meng. Herr Dr. Meng leitet die Abteilung Medizin mit dem Schwerpunkt Entzündungskrankheiten und Immunologie bei Pfizer. Auf der rechten Seite sehen Sie Herrn Dr. Jobst. Herr Jobst ist in der Abteilung Medizin für Tofacitinib zuständig. Frau Kisser und mich kennen Sie schon aus der vorhergehenden Anhörung. Wir sind bei Pfizer für die Nutzenbewertung zuständig.

Die einleitenden Worte werde ich mir – Ihr Einverständnis, Herr Vorsitzender, vorausgesetzt – mit Herrn Dr. Meng teilen. Herr Dr. Meng wird eine kurze Einführung zur Erkrankung und zu Tofacitinib geben. Anschließend werde ich auf das Verfahren und die Nutzenbewertung eingehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jawohl, machen wir so. Bitte schön.

**Herr Dr. Meng (Pfizer):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Die Psoriasis-Arthritis ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung mit heterogener Ausprägung. Neben der Haut und den Gelenken kann sie eine Beteiligung der Enthesen, also der Sehnen, der Wirbelsäule und der Nägel bedingen. Im Verlauf der Erkrankung können fortschreitende Gelenkschäden im Bereich der peripheren Gelenke auftreten, welche im besonderen Maße eine Einschränkung der Funktionalität und damit Lebensqualität für den Patienten darstellen. Daneben sind auch extramuskuloskelettale Erkrankungen assoziiert wie zum Beispiel chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. Bezüglich der Therapie gelten Etanercept und Adalimumab als Vorreiter unter den Biologika, die die Versorgungsstrategien und damit die Behandlung von Psoriasis-Arthritis-Patienten seit der Jahrtausendwende verbessert haben. Zum Einsatz kommen zu Beginn der Therapie vorwiegend konventionelle synthetische DMARDs wie das Methotrexat oder Leflunomid.

Die angesprochene Heterogenität der Erkrankung zeigt sich in den sechs Hauptdomänen: Beteiligung von Gelenken, Haut und Nägeln sowie eine Wirbelsäulenbeteiligung, Daktylitis und Enthesitis. Diese stellen eine besondere therapeutische Herausforderung dar. Obwohl sich die Therapie durch die Biologika verbessert hat, benötigt bereits im ersten Jahr der Behandlung jeder zweite Patient eine Therapieumstellung. Eine therapeutische Alternative mit einer Chance auf Remission oder einer geringen Krankheitsaktivität ist daher zwingend notwendig und wichtig, vor allem, um den Patienten, die auf vorhergehende Therapien nicht oder nur unzureichend angesprochen haben, weiterhin wirksame Therapieprinzipien anbieten zu können.

Das Medikament Tofacitinib stellt für die Behandlung der Psoriasis-Arthritis eine solche Therapiealternative zu Biologika dar. Dies gilt sowohl für Patienten nach Behandlung mit konventionellen synthetischen DMARDs als auch für diejenigen, die auf Biologika, insbesondere TNF- $\alpha$ -Inhibitoren, versagt haben. In einer Studie konnte die Wirksamkeit von Tofacitinib auch bei Patienten mit vorherigem Versagen auf Anti-TNF-Therapie eindrucksvoll gezeigt werden. Durch die primäre Hemmung der Januskinasen 1 und 3 blockiert Tofacitinib die intrazelluläre Signalübertragung, was eine Modulation der überschießenden entzündlichen 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 kommt und sekundärer Wirksamkeitsverlust durch Neutralisieren der Antikörperbildung auftreten kann.

Das Nebenwirkungsprofil, beispielsweise das Auftreten von Infektionen, Malignomen und kardialen Ereignissen, ist dabei vergleichbar mit dem von Adalimumab. Bei Auftreten einer Nebenwirkung ist Tofacitinib durch seine sehr kurze Halbwertszeit von circa drei Stunden im Vergleich zu Biologika mit Halbwertszeiten von drei Tagen bis mehreren Wochen gut steuerbar und Nebenwirkungen somit besser beherrschbar. Die sehr gute Wirksamkeit der Substanzen Tofacitinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab ist dabei in allen Krankheitsdomänen absolut vergleichbar, zusätzlich mit einem klinisch relevanten Vorteil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer Krankheitsdomäne: dem besseren Ansprechen von Tofacitinib auf die Gelenke im Vergleich zu Adalimumab. Dies ist wichtig, da die Aufrechterhaltung der Funktion der Gelenke und damit verbunden der Lebensqualität von entscheidender Bedeutung für die Patienten ist.

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. Es existieren allein 21 klinische Studien inklusive Langzeitstudien im Rahmen des Zulassungsstudienprogramms. Mehr als 7.000 Patienten wurden bisher in klinischen Studien mit Tofacitinib behandelt und darüber mehr als 23.000 Behandlungsjahre erfasst. Die Dauer der laufenden Langzeitstudie beträgt mehr als neun Jahre, die weltweite Anzahl der mit Tofacitinib behandelten Patienten beläuft sich mittlerweile auf über 116.000.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass Tofacitinib durch die patientenfreundliche Applikation als orale Arzneiform sowie das bessere Ansprechen auf die Gelenke gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab wichtige Alleinstellungsmerkmale aufweist und außerdem langjährige positive Erfahrungen aus der Anwendung in der rheumatoiden Arthritis bereits vorliegen. Deshalb ist Tofacitinib in der Lage, vorhandene Therapielücken zu schließen und für viele Patienten mit Psoriasis-Arthritis eine wichtige Therapiealternative darzustellen.

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

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

**Herr Leverkus (Pfizer):** Mit der OPAL-BROADEN-Studie haben wir im Anwendungsgebiet der biologikanaiven Patienten eine gute Datenlage für den direkten Vergleich von Tofacitinib mit dem Goldstandard Adalimumab vorliegen. Die Studie lief über einen Zeitraum von zwölf Monaten und bietet ein umfassendes Bild zur Sicherheit und zur Wirksamkeit in Bezug auf die Krankheitsaktivitäten, auf die vielschichtige Symptomatik und auch auf das patientenberichtete Erleben der Erkrankung. Zu unserem Bedauern wurde die Studie in der IQWiG-Bewertung jedoch mit Verweis auf die Begleittherapie im Vergleichsarm nicht herangezogen. Grundsätzlich wollen wir festhalten, dass Leflunomid als Begleittherapie zu Adalimumab zulassungskonform ist. Aufgrund der Leitlinien kann Leflunomid ebenso eingesetzt werden. Die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst unseres Erachtens Leflunomid.

Die in der Stellungnahme nachgereichten Daten zeigen, dass die Vorteile, die wir gegenüber Adalimumab sehen, nicht von der Begleitbehandlung abhängig sind. Die Ergebnisse der beiden Populationen sind konsistent. Im direkten Vergleich wird deutlich, dass Tofacitinib in der Gesamtschau der Wirksamkeitsendpunkte und Sicherheitsendpunkte einen geringen Zusatznutzen gegenüber Adalimumab zeigt. In der Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Abbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen sehen wir keinen Unterschied. Auch bei der Gesamtrate der Infektionen oder der Schwere der Infektionen zeigt sich kein Unterschied. Wir sehen eine vergleichende Wirksamkeit bei der allgemeinen Krankheitsaktivität, bei den Entzündungen der Finger und Gelenkansätze und bei den Hauterscheinungen. Wir konnten einen signifikanten Vorteil bei schmerzenden und geschwollenen Gelenken zeigen, der sich sowohl in der Studienpopulation als auch in der ausgewerteten Teilpopulation in patientenberichteten Endpunkten widerspiegelt. Schließlich kommt dazu noch der Vorteil der oralen Gabe im Vergleich zur intravenösen bzw. subkutanen und somit umständlicheren Gabe von Biologika.

Zusammenfassend sehen wir daher einen Zusatznutzen für Tofacitinib als gerechtfertigt an. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Leverkus, herzlichen Dank, Herr Dr. Meng, für diese Einführung. – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielen Dank für die Einführung. Ich möchte kurz klarstellen, warum wir in unserer Bewertung so vorgegangen sind. Üblicherweise gehen wir so vor – das steht auch in unseren Allgemeinen Methoden so beschrieben –, dass, wenn nur eine Teilpopulation relevant ist, wir die Studie heranziehen, wenn es über 80 Prozent sind. Auch hier sind wir so vorgegangen. Die Besonderheit ist hier, dass wir beide Arme einzeln betrachtet haben, und zwar aus dem Grund, weil für beide Arme unterschiedliche Gründe vorlagen, warum die einzelnen Patienten nicht relevant waren. Für den Interventionsarm, also für Tofacitinib, war es einfach die Zulassung; das ist nur in Kombination mit

Methotrexat zugelassen. Da waren es auch über 80 Prozent. Im anderen Arm ist es eine Mischung aus Zulassung und auch der offensichtlich anderen Interpretation der zVT, als Ihre Interpretation es war. Da waren es halt unter 80 Prozent, es waren ungefähr 75 Prozent. Das war der Grund, warum wir die Studie in Gänze nicht herangezogen haben.

Hinzu kommt als ganz wichtiger Punkt, dass die Effekte bei den Endpunkten, die Sie gerade genannt haben, eher klein sind. Die p-Werte sind zwar kleiner als 0,5, aber trotzdem noch relativ groß. Das hat in der Gesamtschau dazu geführt, dass wir gesagt haben, wir brauchen die Teilpopulation, um hier adäquate Aussagen treffen zu können. Die haben Sie in der Stellungnahme jetzt nachgereicht, es ist größtenteils alles dabei.

Ich habe eine Nachfrage. Uns ist aufgefallen, dass Sie relativ wenige Daten zu Basischarakteristika der Patienten geliefert haben, im Wesentlichen Alter und Geschlecht. Da wäre es sicherlich hilfreich, um die Population besser charakterisieren zu können, dass Sie zumindest die Angaben machen, die Sie auch im Modul 4 gemacht haben, noch besser die, die Sie auch in Ihrem Studienbericht in Tabelle 21 haben, weil da noch einmal viele Daten zu Grunderkrankungen oder zum Status der Erkrankung, zu Baseline etc. sind, die in den Angaben, die sie nachgereicht haben, fehlen. Das wäre schon hilfreich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Leverkus.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Wie viele Tage haben wir Zeit, um diese Antworten nachzureichen? Sind es fünf Tage?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** 19:00 Uhr heute Abend. – Ja, bis Ende der Woche, Freitag.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Okay. Wir versuchen, dass wir das in dieser Zeit liefern können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Fragen? – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe eine weitere Frage. Es geht um die Auswertungspopulation. Im Studienbericht sind für einzelne Endpunkte immer die Auswertungspopulationen genannt, zum Beispiel bei Enthesitis die Patienten, die zu Studienbeginn einen LEI von über null hatten. In den nachgereichten Unterlagen gehen in der Regel alle Patienten in die Auswertung ein. Zu einem Endpunkt habe ich eine Frage, und zwar zum HAQ-DI. Da steht im Studienbericht, dass eigentlich Patienten nicht eingeschlossen werden, die einen HAQ-DI von unter 0,35 haben, also die das Response-Kriterium nicht erfüllen können. In den Auswertungen, die Sie nachgereicht haben, sind trotzdem alle Patienten drin. Die Frage ist jetzt: Wie viele waren das, die das Kriterium „HAQ-DI unter 0,35“ erfüllt haben, und wie sind Sie damit in der Auswertung umgegangen? Was haben Sie mit denen gemacht?

**Frau Dr. Kisser (Pfizer):** Das ist richtig. Im Studienbericht hatten wir endpunktspezifische Auswertungen vorgesehen, hatten aber für das Dossier bzw. auch für die Stellungnahme Auswertungen vorgelegt, in denen die fehlenden Werte entsprechend imputiert worden sind. Das heißt, für den HAQ-DI als binäre Auswertung haben wir eine Non-Responder-Imputation für die Patienten durchgeführt, für die dieses Ausgangskriterium nicht erfüllt gewesen wäre.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Können Sie sagen, wie viele das für die relevante Teilpopulation waren, für die Sie die Non-Responder für den Endpunkt imputiert haben?

**Frau Dr. Kisser (Pfizer):** Nein, diese Zahl habe ich jetzt nicht im Kopf. Ich weiß aber, dass es auf jeden Fall weniger als 20 Prozent waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann vielleicht eine Frage an Herrn Professor Kekow. Herr Burkhardt hatte in seiner Stellungnahme vorgetragen, dass keine Evidenz vorliege, wonach Adalimumab nur mit MTX kombiniert werden könne. Das hat er, wie gesagt, kritisch zur Dossierbewertung angemerkt. Ferner weist er darauf hin, dass in der Fachinformation von Adalimumab auf eine Phase-III-Studie verwiesen wird, in der neben MTX auch die Effektivität und Sicherheit von Adalimumab in Kombination mit anderen DMARDs belegt sei. Vielleicht können Sie dazu zwei, drei Takte sagen, weil das für die Bewertung wichtig ist. Dann sagt Professor Burkhardt, dass keine Head-to-Head-Studien in der Psoriasis-Arthritis vorliegen, die eine Überlegenheit der Kombination eines TNF-Blockers mit MTX im Vergleich zu Kombinationspartnern mit Sulfasalazin bzw. Leflunomid belegen. Vor diesem Hintergrund kommt er zu dem Ergebnis, dass die OPAL-Studie herangezogen werden sollte; das ist der entscheidende Punkt. Jetzt hat Herr Burkhardt diese Stellungnahme abgegeben, aber Sie sind hier multifunktional, zum einen als sein Vertreter und zum anderen als Vertreter des Berufsverbandes Deutscher Rheumatologen. Vielleicht können Sie uns dazu ein paar Takte sagen.

**Herr Prof. Dr. Kekow (UK Frankfurt, BDRh):** Ich bin nebenberuflich, ehrenamtlich Zweiter Vorsitzender des Berufsverbandes, für diejenigen, die mich aufgrund der freundlichen Einladung nicht einsortieren können, ich bin aber auch seit 30 Jahren als Rheumatologe unterwegs, sowohl als Chefarzt als auch als Leiter einer großen Klinikambulanz.

Ich will gern auf Ihre Fragen eingehen. Vorab möchte ich kurz berichten, wie sich die Szene eigentlich darstellt. Ich habe noch einmal bei Frau Zink nachgeschaut. Im Deutschen Rheuma-Forschungszentrum gibt es neben dem RABBIT-Register, das auch Sie inzwischen kennen, wo die Biologika gezählt, beobachtet werden, auch die Kerndokumentation, die viele Tausend Patienten im Jahr neu beleuchtet, um das Versorgungsverhalten darzustellen. Da kann ich Ihnen zitieren: 52 Prozent der Patienten mit Psoriasis-Arthritis bekommen MTX, 10 Prozent der Psoriasis-Arthritis-Patienten bekommen Leflunomid, nur 5 Prozent Sulfasalazin. Der Biologika-Anteil ist, möchte ich sagen, richtig hoch: 33 Prozent. Das ist höher, als wir es von der rheumatoiden Arthritis gewöhnt sind. Besonders erschreckend finde ich, dass die Patienten trotz dieser vielen Chemie offensichtlich nicht klarkommen. 50 Prozent der Patienten geben an, dass sie gleichzeitig NSAR einnehmen müssen, andere Opiate zum Beispiel kommen mit 18 Prozent zum Einsatz, und Glukokortikoide werden zu 18 Prozent eingesetzt. Wir haben hier also ein ganz kompliziertes Geschehen, um die Patienten in eine mögliche Remission zu bringen. Deshalb sind wir als Rheumatologen froh über jedes Medikament, das wir zusätzlich einsetzen können.

Das MTX spielt bei der Psoriasis-Arthritis eine etwas komische Rolle, je mehr man darüber nachdenkt oder sich mit der Sache beschäftigt. MTX – das muss man wissen – kommt eigentlich aus der Dermatologie und ist in die Rheumatologie hinübergeschwappt, weil es in vielen Fällen bei der Dermatose recht gut geholfen hat. Dann haben die Rheumatologen irgendwann das MTX für sich entdeckt. Bis vor wenigen Jahren gab es keine vernünftige Studie zur Effektivität von MTX bei Psoriasis-Arthritis. Die Engländer haben dann eine solche Studie aufgesetzt. Bei oralem MTX haben sie eine hohe Versagerquote gefunden. Die Empfehlung für die GRAPPA-Leitlinien, die weltweit gültig sind, ist eigentlich, Leflunomid zu favorisieren und eher die Hände von Methotrexat zulassen bzw. mit dem Methotrexat kritisch umzugehen.

Deshalb sehe ich die Sache mit der Head-to-Head-Studie, die hier zur Diskussion steht, nicht so kritisch; denn der einzige ernstzunehmende Confounder, wenn ich das so sagen darf, wäre für mich

Leflunomid. Da haben wir mehr Leflunomid-Patienten in der Gruppe mit Adalimumab. Daher stehe ich ja eigentlich auf der Seite von Tofacitinib. Dass wir die Kombination Tofacitinib mit MTX im Label stehen haben, ist nun einmal der Zulassungsstudie geschuldet. Ich als Rheumatologe würde mir lieber wünschen, ich könnte es frei kombinieren, so wie es auch für die rheumatoide Arthritis angesetzt ist. Besonders will ich darauf hinweisen, dass ich die Studie BEYOND, bei der man TNF-Versager mit Tofacitinib behandelt hat, für besonders wichtig halte; denn es sind eigentlich unsere Sorgenkinder, wenn Sie mit einer klassischen TNF-Blocker-Therapie nicht klarkommen, dass wir da noch mit einem Präparat etwas herausholen können, das zumal viele Vorteile hat, wie es meine Kollegen schon geschildert haben.

Eine Sache ist noch gar nicht zur Sprache gekommen. Das ist die Möglichkeit, die Spritzen zu applizieren. Stellen Sie sich vor, Sie haben viele Schuppen der Hauteffloreszenzen auf dem Bauch und auf den Oberschenkeln, dann möchten Sie nicht noch gern eine Adalimumab-Spritze hineinsetzen. Insofern ist auch hier tatsächlich einmal die orale Verfügbarkeit aus meiner Sicht von Vorteil.

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

**Herr Dr. Nell:** Ich habe eine kurze Rückfrage. Ich meine mich zu erinnern, dass die EULAR-Leitlinie sagt, dass Leflunomid nur dann zum Einsatz gelangen sollte, wenn MTX nicht vertragen wird oder nicht möglich ist.

**Herr Prof. Dr. Kekow (UK Frankfurt, BDRh):** Das ist eine sehr konservative Sichtweise, die die neuesten Daten zu MTX nicht berücksichtigt. Das muss ich so sagen.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Auch ich habe dazu noch eine Frage. Es geht, soweit ich es richtig verstehe, in der Leitlinie eher um die Monotherapie mit Leflunomid. Wie sieht es denn mit der Kombinationstherapie mit dem TNF-Blocker aus? In der Fachinformation zu Leflunomid wird vor Kombinationstherapien eher gewarnt. Wörtlich steht hier: nicht empfehlenswert. Vielleicht könnten Sie dazu etwas sagen.

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

**Herr Prof. Dr. Kekow (UK Frankfurt, BDRh):** Auch wir machen das. Gerade heute bei der Visite habe ich wieder diese Kombination angesetzt. Das sind Einzelfallentscheidungen bei Patienten. Das kann man natürlich als eine Off-Label-Therapie auslegen. Da stehen wir schon mit einem Fuß im Gefängnis, aber wir kommen manchmal nicht darum herum. Sie haben selber gesagt, einige Leitlinien empfehlen noch das MTX. Wenn der Patient MTX-Erfahrung hat, sich weigert und sagt, das nehme ich nicht mehr ein, davon ist mir übel, davon bekomme ich Durchfälle, dann stehen Sie mit dem Rücken zur Wand. Dann können Sie überlegen, ob Sie vielleicht mit dem Leflunomid noch einen Add-on-Effekt bei dem TNF-Blocker haben. Das ist halt die klinische Praxis. In gewisser Weise sind wir da im Off-Label-Bereich, das gebe ich zu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Fragen? – Bitte schön, Frau Sander.

**Frau Dr. Sander:** Ich habe eine Interessensfrage. Adalimumab ist bei der Psoriasis-Arthritis laut der Fachinformation gar nicht in der Kombination mit MTX oder irgendetwas anderem zugelassen, sondern als Monotherapie. Wieso ist Tofacitinib in Kombination mit MTX zugelassen? Vielleicht kann der pU etwas zu dieser Entscheidung sagen.

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

**Herr Dr. Jobst (Pfizer):** Für die Studiensituation, die mit den Behörden abgesprochen worden ist, war Voraussetzung, das MTX in Kombination dazuzugeben, weil vorher keine Phase-II-Studien-Daten gemacht worden sind, die einen Unterschied zwischen Mono- oder Kombinationstherapie mit MTX differenziell gesehen hätten. Das heißt, der Verzicht auf eine Phase-II-Studie hat dazu geführt, dass man als Zwangsoption MTX in Kombination machen muss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Jobst. – Fragen? – Bitte schön, Herr Rieks.

**Herr Rieks:** Ich habe zwei Fragen, die zusammenhängen. Die erste Frage betrifft die unerwünschten Nebenwirkungen. Wir haben für einige unerwünschte Nebenwirkungen eine Effektmodifikation durch PASDAS und Alter. Wenn man sich nur den Tofacitinib-Arm anschaut, sieht man, dass bei den jüngeren Patienten und bei den Patienten mit einem besseren PASDAS-Wert mehr UEs auftreten als bei den älteren und kränkeren. Das erscheint mir erst einmal kontraintuitiv. Die Frage ist, ob es eine Erklärung dafür gibt oder ob das Zufall ist.

Die zweite Frage ist damit verbunden. Man sieht bei den nachgereichten Daten bei den Wirksamkeitsendpunkten einige Male eine Effektmodifikation durch die gleichen Merkmale. Beide Male schneidet auch Tofacitinib bei älteren und schwerer erkrankten Patienten besser ab als bei jüngeren und weniger schwer erkrankten. Auch da ist die Frage, ob es dafür eine Erklärung gibt oder ob Sie das für Zufall halten.

**Frau Dr. Kisser (Pfizer):** Das ist richtig. Wir haben bei der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse diese zwei Effektmodifikationen, wobei wir in der Gesamtstudienpopulation bzw. in der MTX-Population gar keinen signifikanten Unterschied sehen. Bei der Baseline-PASDAS  $\geq 5,4$ -Population sind es fast 75 Prozent der Patienten, die in diese Gruppe fallen, bei den älteren Patienten, über 60, sind es nur etwa 15 Prozent. Wir haben keine weitere Erklärung dafür, warum es medizinisch begründet wäre, dass Tofacitinib jetzt weniger unerwünschte Ereignisse in der kränkeren oder älteren Population verursacht. Vor allem bei der ausgewählten Teilpopulation haben wir zwei Effektmodifikatoren, die man eigentlich noch einmal kombinieren müsste, um hier tatsächlich Aussagen treffen zu können. Also man müsste die schweren und älteren getrennt untersuchen usw.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Reicht das, Herr Rieks? Es ist wirklich komisch. – Frau Geier.

**Frau Dr. Geier:** Vielleicht kann ein Kliniker noch etwas dazu sagen. Oder können Sie sich das auch nicht erklären? Sehen Sie in der Praxis auch solche Effekte?

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

**Herr Prof. Dr. Kekow (UK Frankfurt, BDRh):** Ich würde, wenn ich ein unselektiertes Krankengut habe, auch erwarten, dass bei älteren und hochaktiven Patienten mehr Probleme auftreten. Aber die Studiensituation ist doch eine recht künstliche. Als Studienarzt – ich habe schon viele klinische Studien geleitet, auch als LKP – geben Sie ganz anders auf die Patienten acht. Wenn Sie einen Patienten in der Studie haben, der noch andere Probleme hat, vielleicht nicht so gut läuft, achten Sie auf den vielleicht ein bisschen mehr. Das dreht das Ganze ein bisschen. So könnte ich es erklären. Die Studiensituation ist immer eine spezielle. Das zeigen auch vergleichende Untersuchungen aus unseren Registern, zum Beispiel aus den TNF-Registern. Da würden sich nur 50 Prozent der Patienten,

die wir tatsächlich mit TNF-Blockern behandeln, für eine Studie qualifizieren, weil diese entweder – in Anführungszeichen, entschuldigen Sie den Ausdruck – „zu gesund“ oder „zu krank“ sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen, Anmerkungen? – Herr Leverkus, bitte.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Eine kleine Anmerkung. Wir haben natürlich viele Subgruppen und viele Endpunkte untersucht. Wenn wir jetzt 100 solche Tests machen, haben wir im Prinzip schon rein aus Zufall fünf, die anschlagen, aber nur aus Zufall.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ja, aber es ist, wie er zu Recht sagt, kontraintuitiv. Was Herr Professor Kekow sagt, ist klar: Ich schaue vielleicht auf einen älteren ein bisschen mehr und kümmerge mich mehr um ihn. Auf der anderen Seite sage ich: Das Ergebnis eines solchen Kümmerns könnte auch sein, dass man dann gerade sensibler irgendwelche unerwünschten Ereignisse feststellt, die man möglicherweise nicht präventiv in irgendeiner Form abschalten kann. Insofern ist es ganz komisch. Aber gut, es kann Zufall sein. Es ist Kaffeesatzleserei. Es ist auch nicht statistisch signifikant. Aber es ist schon interessant. – Weitere Fragen? – Keine. Herr Leverkus, wenn Sie zusammenfassen möchten?

**Herr Leverkus (Pfizer):** Noch einmal ganz kurz. Wir haben gesehen, dass Tofacitinib eine weitere Option ist. Wir sind davon überzeugt, dass Leflunomid berücksichtigt werden sollte und dass die eingereichte Studie in ihrer gesamten Teilpopulation berücksichtigt werden sollte. Wir reichen natürlich, sofern wir das zeitlich schaffen, die Informationen nach, die das IQWiG noch gerne sehen möchte. Trotzdem möchten wir um Anerkennung der gesamten Studie und um die Ableitung eines geringen Zusatznutzens für Tofacitinib bitten. – Vielen Dank für die offene, konstruktive Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, dass Sie da waren, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir können die Anhörung an dieser Stelle beenden. Einen guten Nachhauseweg!

Schluss der Anhörung: 16:23 Uhr