

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Risankizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. Oktober 2019
von 11:59 Uhr bis 12:46 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Barbus
Frau Sellenthin
Frau Dr. Unnebrink
Herr Dr. Wolff

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

Herr Kudelko
Frau Dr. Sickold

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

Herr Frosien
Frau Melnicenko

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

Herr Dr. Macheleidt

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

Frau Fink
Herr Dr. Fotiou

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Bahr

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

Herr Dr. Kolb
Herr Dr. Kramps

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

Herr Bunsen
Frau Dr. Nau

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

Herr Dr. Strömer

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:59 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es geht um Risankizumab, §-35a-Verfahren. Basis für die heutige mündliche Anhörung ist die IQWiG-Dossierbewertung vom 29. August 2019. Es haben sich eine ganze Reihe von angemeldeten Teilnehmern abgemeldet. Ich vermute, dass dies darauf zurückzuführen ist, dass irgendwelche Leute hier irgendwelche Straßen blockieren. Das hat mich heute Morgen auch schon viele Nerven gekostet; aber gut.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir, wie üblich, Wortprotokoll führen. Ich bitte deshalb auch zugleich darum, dass, wenn Sie gleich das Wort ergreifen, jeweils der Name und das entsendende Unternehmen oder die Institution benannt wird. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten Herr Barbus, Frau Sellenthin, Frau Dr. Unnebrink und Herr Dr. Wolff anwesend sein – jawohl. Dann müsste Herr Dr. Strömer als Kliniker vom Berufsverband der Deutschen Dermatologen anwesend sein, ebenso Herr Kudelko und Frau Dr. Sickold von Almirall. Entschuldigt sind Herr Frosien und Frau Melnicenko von Janssen. Herr Dr. Macheleidt von LEO fehlt noch. Ferner sind entschuldigt Frau Fink und Herr Dr. Fotiou von Lilly sowie Herr Bahr von Medac. Anwesend sein müssten Herr Dr. Kolb und Herr Dr. Kramps von Novartis – jawohl. Weiter fehlen Herr Bunsen und Frau Dr. Nau von UCB, und dann ist Herr Dr. Rasch vom vfa anwesend. – Sind alle aufgerufen?

Ich begrüße Sie nochmals ganz herzlich und gebe dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Möglichkeit, auf die aus seiner Sicht relevanten Punkte, bezogen auf die Dossierbewertung des IQWiG, aber auch bezogen auf allgemeine Fragestellungen, nochmals hinzuweisen. Danach werden wir eine hoffentlich muntere Frage-und-Antwort-Runde durchführen. – Wer möchte einführen? – Herr Dr. Wolff, bitte schön.

Herr Dr. Wolff (AbbVie): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung zur mündlichen Anhörung und die Gelegenheit, zu Risankizumab in der Indikation Plaque-Psoriasis Stellung zu nehmen. Zunächst stelle ich unser Team vor: Frau Unnebrink ist die Statistikerin, Frau Sellenthin ist die Hauptverantwortliche für das Frühbewertungsdossier und Herr Barbus ist der medizinische Leiter in der Dermatologie. Mein Name ist Malte Wolff; ich leite bei AbbVie das Team für Marktzugang in der Immunologie.

Worum geht es hier? Es geht um die Plaque-Psoriasis, bei der die Patienten unter ihrer Erkrankung sehr leiden. Sie haben Schuppen am ganzen Körper, die Haut juckt, schmerzt, brennt, wodurch ihre Lebensqualität deutlich eingeschränkt ist. Risankizumab ist eine neue Therapie, die diese Krankheitslast der Patienten deutlich und langanhaltend verbessert. Eine Behandlung alle zwölf Wochen als Dauertherapie führt bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis dazu, dass ein Großteil der Patienten von ihrer Psoriasis bzw. deren Einschränkung hinsichtlich der Lebensqualität befreit ist.

Wir haben dies in diesem Dossier mit direkt vergleichenden Studien in allen ursprünglich definierten Populationen dargestellt. Diese zeigen bei zahlreichen Endpunkten bedeutsame Vorteile für Risankizumab, und zwar sowohl in der damaligen Subpopulation A, also vereinfacht gesagt, bei Systemtherapie-naiven Patienten, als auch in der Subpopulation B, also Systemtherapie-vorbehandelten Patienten. In Bezug auf diese Nutzenbewertung fokussieren wir heute auf folgende Themen, erstens auf die Evidenz und Populationsgröße bei Systemtherapie-naiven Patienten und zweitens auf den beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Ustekinumab bei Systemtherapie-vorbehandelten Patienten.

Zuerst zu den Systemtherapie-naiven Patienten: Die vorliegende Studie von Risankizumab versus Fumarsäure wurde in Deutschland durchgeführt und speziell für diese Nutzenbewertung aufgesetzt. Wir freuen uns, dass das IQWiG diese Studie gewürdigt und zusätzlich ausgewertet hat. Der G-BA sollte diese Evidenz entsprechend ergänzend darstellen, um eine Vergleichbarkeit der Nutzenbewertungen in der Psoriasis zu gewährleisten.

Die neu definierte Population muss nun quantifiziert werden. Die Population A beinhaltet nicht mehr alle Systemtherapie-naiven Patienten, sondern nur diejenigen, die als erste Systemtherapie ein Biologikum erhalten. Wir haben dazu in der Stellungnahme Zahlen eingereicht. Hier leiten wir auf Basis zweier aktueller Datenquellen einen Anteil an der Gesamtpopulation von 17 Prozent ab. Diese Quantifizierung zeigt, dass die Patientenzahlen der neuen Subpopulation im Beschluss angepasst werden sollten.

Zweitens zum Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei Systemtherapie-vorbehandelten Patienten: Hier stützen wir unsere Aussagen zum Zusatznutzen auf zwei hochwertige direkt vergleichende Studien gegenüber Ustekinumab. Über 60 Prozent der Patienten unter Risankizumab waren vollständig erscheinungsfrei und damit knapp dreimal so viele wie unter Ustekinumab. Psoriasis-typische Symptome wie Juckreiz, Schmerz, Brennen oder Rötungen verschwinden bei den meisten Patienten vollständig. Über 80 Prozent der Patienten fühlen sich unter Risankizumab-Therapie kaum oder gar nicht mehr in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. Was bedeutet das für einen Patienten konkret? Er ist weitgehend befreit von seinen Psoriasis-Symptomen, und dies bei einem sehr guten Sicherheitsprofil, das mit Ustekinumab vergleichbar ist. Wie im vorgelegten Nutzendossier dargestellt, lässt sich für Risankizumab daher einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten.

Damit komme ich zum Schluss: Mit Risankizumab steht den Patienten eine neue, innovative Therapieoption in der Plaque-Psoriasis zur Verfügung, die in mehreren direkt vergleichenden Studien bisherigen Standardtherapien deutlich überlegen war. Wir sehen daher einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Ustekinumab als belegt an. – Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns ebenfalls auf eine schöne Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wolff, für diese Einführung, vor allen Dingen danke dafür, dass Sie herausgestellt haben, dass das IQWiG in der Dossierbewertung nach dem Wechsel der zVT eben auch die Daten in Bezug auf Fumarsäureester dargestellt und gewürdigt hat. Das ist ja unsere Praxis, die wir in der Vergangenheit bereits mehrfach in Beschlüssen zum Ausdruck gebracht haben und die dann greift, wenn wir, bezogen auf ein Studiendesign, beraten und Sie dann eben entsprechende Studien aufgesetzt haben, es dann aber evolutionäre Entwicklungen in der Therapie gegeben hat, die ein Festhalten an der alten zVT schwierig erscheinen lassen. Aber aus diesen Daten, die sicherlich dann auch im Beschluss dargestellt werden, lässt sich gleichwohl ein Vergleich zu den anderen Wirkstoffen ableiten. Das ist meines Erachtens eine vernünftige Vorgehensweise.

Meine erste Frage geht an Herrn Strömer. Es ist ja gerade gesagt worden: Wir haben hier, insbesondere in der Patientengruppe B, doch relativ deutliche Effekte, die auch das IQWiG sieht. – Herr Strömer, wie wird aus Ihrer Sicht der Stellenwert von Risankizumab gegenüber anderen bereits zugelassenen Biologika in der zu bewertenden Therapiesituation eingeschätzt? Gibt es relevante Unterschiede zwischen den Antikörpern oder kann man sagen, es ist eigentlich egal, welche man einsetzt, da man ähnliche oder gleiche Effekte sieht? Haben Sie vielleicht eine Meinung dazu? – Herr Strömer, bitte.

Herr Dr. Strömer (BVDD): Ich kann immer nur aus der versorgerischen Sicht sprechen, nicht aus der wissenschaftlichen Sicht. Wir freuen uns natürlich und brauchen auch verschiedene Medikamente in

der Behandlung der Schuppenflechte. Wir haben derzeit zum Beispiel jetzt nach zehn, 15 Jahren Einsatz dieser Medikamente auch Phänomene, dass die Wirkung nachlässt, dass wir die Medikamente wechseln müssen, dass wir neue Präparate brauchen. Wir sehen auch, dass unsere Patienten zu einem Teil sehr davon profitieren – eben genau diejenigen, die gut geführt werden können –, wenn sie nicht so häufig mit ihrer Krankheit konfrontiert werden. Die Applikationsart alle drei Monate wie bei Ustekinumab hat schon bisher dazu geführt, dass das Ustekinumab gerne eingesetzt wurde. Hier sehe ich natürlich einen Anknüpfungspunkt auch für das neue Medikament. Wir haben viele Patienten, die aber dann auch in der Compliance schwieriger sind; sie eignen sich vielleicht eher für Medikamente, die häufiger eingesetzt werden, wodurch man die Patienten dann häufiger sieht.

Einen Zusatznutzen sieht man natürlich anhand der Studienergebnisse. Ob sich dies dann tatsächlich auch nach der kurzen Zeit, die das Medikament auf dem Markt ist, als besonderer und zusätzlicher Wert dieses Medikamentes durchsetzen wird, muss man erst noch sehen. Aber die bisherigen Zahlen zeigen, dass die Kollegen das auch gerne verwenden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte? – Bitte schön, Herr Marx und dann Frau Grell.

Herr Dr. Marx: Ich habe eine Frage an den Kliniker. Die S3-Leitlinie empfiehlt ja den Einsatz von Antikörpern, insbesondere Adalimumab und Secukinumab, in der Erstlinie bei denjenigen Patienten, bei denen eine ausreichende Wirksamkeit anderer Systemtherapien nicht vielversprechend ist, aber geht nicht genau darauf ein, an welchen Kriterien das festgemacht wird. Können Sie das hier genauer ausführen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Strömer.

Herr Dr. Strömer (BVDD): Ich habe gar nicht so genau hingehört, erst als ich meinen Namen hörte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie sind der Einzige, der nicht vom Unternehmen oder von anderen Unternehmen oder vom vfa kommt; deshalb sind Sie heute praktisch für alles zuständig. Das ist doch schön.

Herr Dr. Strömer (BVDD): Da muss ich Sie tatsächlich bitten, kurz zu wiederholen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Marx, wiederholen Sie die Frage.

(Vereinzelt Heiterkeit)

– Es ist Montagmorgen, Herr Strömer; das kann passieren.

Herr Dr. Marx: Also gut, noch einmal die Frage: Welche Patienten sind es, die in der Erstlinie bereits für Antikörper, für Secukinumab und Adalimumab, infrage kommen?

Herr Dr. Strömer (BVDD): Im Einsatz ist es schwierig, weil sich die Kollegen tatsächlich wegen der Rahmenbedingungen immer noch sehr scheuen, trotz einer Erstlinienzulassung die teuren Präparate dann auch tatsächlich einzusetzen. Nach allen Rückmeldungen, die ich bekomme, versucht man trotzdem zunächst einmal, selbst wenn es Off-Label-Use ist, mit einem Methotrexat oder mit einem Cyclosporin oder auch mit einem Fumarsäureester einzusteigen, also eigentlich wie bei der Population B: kein großer Unterschied.

Es gibt aber auch Patienten, die zum Beispiel besonders schwer betroffen sind, die einen PASI von über 20 haben. Wir haben im Zusammenhang mit einem Leitfaden zur Behandlung der Schuppenflechte gemeinsam überlegt, dass solche Patienten dann auch zur Erstlinientherapie besondere Berücksichtigung finden sollten. Es schält sich heraus, dass wir bei über zehn Jahren Erfahrung mit den Medikamenten unseren Patienten auch intuitiv ansehen: Da brauche ich jetzt eigentlich keine klassische Therapie zu versuchen. – Ich bekomme dann nur beim Griff zum Rezeptblock noch ein bisschen den Schreibkrampf, weil ich überlege, ob es vielleicht doch günstiger geht, und weiche dann vielleicht von meiner Idee ab, ein neues Präparat einzusetzen, das dem Patienten schneller, zuverlässiger und nebenwirkungsärmer hilft. Wenn dies vermieden werden könnte, dann, so bin ich der festen Überzeugung, könnten auch mehr Patienten schon sofort von einer ersten Inanspruchnahme des Medikamentes profitieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Grell, dann Herr Vervölgyi.

Frau Dr. Grell: Meine Frage geht an den Unternehmer. Wir haben in der UltIMMa-1- und in der UltIMMa-2-Studie ungefähr gleiches Ansprechen beim PASI 100, was Risankizumab angeht, aber nicht, was Ustekinumab angeht. Da haben wir einen Unterschied von 15 Prozent zu 30 Prozent im PASI und natürlich dann auch, dass die Ergebnisse sehr viel besser werden. Nun waren in der MMA-1-Studie japanische Patienten enthalten. Würden Sie dies angesichts des beschriebenen Polymorphismus des Interleukin-Rezeptors als eine Erklärungsmöglichkeit sehen, oder welche Erklärungsmöglichkeit haben Sie dafür, dass Ustekinumab in den Studien dermaßen schlecht abgeschnitten hat? Auch im Vergleich zu der Nutzenbewertung, die hier durchgeführt wurde, war es die gleiche Substanz, die als Vergleichsparameter bei Secukinumab in der gleichen Indikation genutzt wurde. Ich verstehe jetzt gar nicht, wieso die Ergebnisse da so unterschiedlich sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann das beantworten? – Herr Barbus, bitte.

Herr Barbus (AbbVie): An dieser Stelle halte ich fest, dass ich gar nicht so sehr auf die Ergebnisse zu Ustekinumab eingehen möchte, sondern vielmehr auf die von Risankizumab. Hier sehen wir, dass die Ergebnisse, wie Sie es schon skizziert haben, sehr konsistent sind. Wir sehen einen Zeitpunkt, bei dem die Werte von Ustekinumab tatsächlich von dem abweichen, was wir erwarten. Wir sehen zu diesem Zeitpunkt – das war Woche 16 – auch eine geringere Wirksamkeit für Risankizumab. Insgesamt sieht man aber, dass das Delta zwischen den Studien und zwischen den Produkten gleich geblieben ist.

Auf die Frage, ob asiatische Patienten hier aufgrund von Polymorphismen eventuell ein anderes Ansprechen zeigen, kann ich nicht eingehen, weil wir aufgrund von Subgruppenanalysen keinen Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit gesehen haben. Wir sehen nur, dass in der einen Studie, in der mehr Asiaten eingeschlossen waren, dieses Ansprechen zu einem früheren Zeitpunkt eben nicht vergleichbar war. Nichtsdestotrotz war das Ansprechen dieser Patientenpopulation insgesamt gleichermaßen groß; auch die Sicherheit hatte kein anderes Profil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Grell?

Frau Dr. Grell: Sie können sich nicht darauf zurückziehen, dass Sie bei einer direkt vergleichenden Studie nur den einen Arm angucken. Ich meine, das relative Risiko ist in der Gruppe, die ein Drittel asiatischer Patienten enthielt, 4,4 zu 2,0 für diejenige Gruppe, die solche Patienten nicht enthielt. Das sind ja Riesenunterschiede. Es bedarf ja einer medizinischen Rationale, woher das kommt. Egal, wie ich jetzt rechne, brauche ich dafür eine Rationale. Ich brauche auch eine Rationale, woher die großen Unterschiede kommen. Es ist sehr bedauerlich, dass der Hersteller von Stelara nicht da ist. Dieses

völlige Versagen seiner Therapie kann ihm ja nicht ganz verborgen geblieben sein. Gab es also in den japanischen Studien da Unterschiede oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Barbus.

Herr Barbus (AbbVie): Sie sprechen tatsächlich nur den einen Zeitpunkt an; ich verweise jedoch wieder auf die 52-Wochen-Daten, bei denen wir tatsächlich keinen Unterschied sehen. Das Gleiche trifft auch zu, wenn wir uns die anderen Endpunkte anschauen, nämlich PASI 90 und PASI 75. Da ist dieser Unterschied nicht mehr so ausgeprägt bzw. man sieht ihn kaum. Tatsächlich kann ich zu den Ustekinumab-Ansprechraten wenig sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi, Herr Nell, Frau Müller.

Herr Dr. Vervölgyi: Zu dem letzten Diskussionspunkt habe ich auch noch eine Anmerkung. Sie haben gerade gesagt, dass man zu Woche 52 keine großen Unterschiede zwischen den verschiedenen Ethnien sieht, wenn ich das richtig verstanden habe. Ich habe die Daten vor mir. In der Tat hat unter den Asiaten in der Studie UltIMMA-1 unter Ustekinumab kein einziger Patient einen PASI 100 erreicht. Der Interaktionswert ist deswegen nicht signifikant, weil Sie gar keinen berechnet haben, weil dies in der Situation gar nicht ging, weil Sie gar kein relatives Risiko berechnet haben. Also, es könnte doch schon sein, um erst einmal auf das zurückzukommen, was Frau Grell gesagt hat, dass die asiatischen Patienten schlechter auf Ustekinumab angesprochen haben, oder? Das ist doch erst einmal nicht unmöglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wolff.

Herr Dr. Wolff (AbbVie): Wie gesagt, wir haben bei den Studien diverse Interaktionsterme grundsätzlich berechnet. Aus unserer Sicht sind keine Auffälligkeiten, insbesondere zum Ende der Studie, deutlich geworden. Mein Kollege sagte bereits, dass sich mehr oder weniger am Anfang kleine Differenzen ergeben, zu Woche 16, dass sich das aber über die Zeit deutlich verringert hat. Ich müsste mir jetzt die IQWiG-Bewertung nochmals genauer angucken. Das habe ich jetzt nicht direkt vorliegen; deswegen kann ich an der Stelle dazu jetzt auch nichts sagen. Aber normalerweise verringert sich diese Differenz über die Zeit hinweg oder ist nicht mehr vorhanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Wie gesagt, Ihre Daten aus dem Studienbericht zeigen etwas anderes, nämlich dass Sie gar keinen Interaktionstest zu der Zeit gerechnet haben.

Ich habe aber eigentlich eine andere Frage, wobei es um die nachgereichten Sensitivitätsanalysen geht. Sie haben zu verschiedenen Endpunkten noch einmal Sensitivitätsanalysen zu LOCF und Multiple Imputation nachgereicht. In den beiden Studien waren diese Arten von Sensitivitätsanalysen auch präspezifiziert, zumindest für den PASI und auch für andere Endpunkte. Deswegen stelle ich nur noch die Nachfrage, warum Sie das nicht gleich und auch schon für das Dossier vorbereitet haben. Vielleicht können Sie dazu noch eine Einschätzung abgeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Sellenthin.

Frau Sellenthin (AbbVie): Korrekt: Präspezifiziert waren die Analysen für PASI 90 und sPGA 0/1, also für die primären Endpunkte in beiden Studien. Dargestellt haben wir die Sensitivitätsanalysen nur für die PASI-Auswertungen. Für den sPGA haben wir es nicht dargestellt, obwohl es präspezifiziert war,

weil der sPGA kein patientenrelevanter Endpunkt ist. Für die anderen Endpunkte waren diese nicht präspezifiziert; uns war, ehrlich gesagt, auch nicht bewusst, dass wir dies für die anderen Endpunkte auch einreichen sollten. Nach der IQWiG-Bewertung haben wir diese jetzt eben in der Stellungnahme nachgereicht, und diese bestätigen ja auch die hohe Wirksamkeit von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Reicht das, Herr Vervölgyi? – Okay. – Herr Nell.

Herr Dr. Nell: Ich habe zu einem anderen Punkt eine Frage. Wenn Frau Müller noch etwas zum PASI zu fragen hat, würde ich ihr den Vortritt lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Nicht zum PASI direkt, also nicht zu dem, was eben diskutiert wurde, sondern zu etwas, was wir zuvor diskutiert haben. – Dann mache ich das kurz.

Ich hatte eigentlich die gleiche Frage, wie sie Herr Vervölgyi hatte, welchen Interaktionstest Sie wirklich konkret durchgeführt haben. Mir ist es immer noch nicht ganz klar geworden. Haben Sie jetzt in dieser Studie für 52 Wochen, zu dem späten Zeitpunkt, den Test auf Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie vorgenommen oder nicht? Dies frage ich einfach noch einmal ganz konkret.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Sellenthin.

Frau Sellenthin (AbbVie): Ja, wir haben im Dossier die Subgruppenanalysen auch für die Ethnie dargestellt. Das haben wir für alle Endpunkte, die wir im Dossier dargestellt haben, und auch für alle Operationalisierungen durchgeführt, unter anderem für die Ethnie.

Frau Dr. Müller: Zum Zeitpunkt 52 Wochen auch? Nur, weil Herr Vervölgyi ja meinte, wenn ich ihn richtig verstanden habe, dass es zu dem Zeitpunkt nicht möglich gewesen wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zuerst Frau Sellenthin, dann Herr Vervölgyi.

Frau Sellenthin (AbbVie): Genau, für 52 Wochen. Das war ja auch der Zeitpunkt, zu dem wir die Analysen im Dossier dargestellt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Die Aussage, die ich gerade machte, bezog sich nicht auf das, was im Dossier steht – da sind nämlich die Interaktionstests nur auf Metaebene der beiden UltIMMA-Studien gemacht worden –, sondern auf Basis der UltIMMA1 alleine, die einzige Studie, in der Asiaten eingeschlossen worden sind. Deswegen ist es natürlich da besonders relevant zu gucken, wie das denn zwischen Asiaten und Nichtasiaten ist, weil sich die Interaktionstests im Dossier alleine auf „Weiß/nicht weiß“ beziehen. Das ist sozusagen ein anderer Cut-off.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank für die Klarstellung. Also trifft das zu, was Sie angesprochen haben und was Frau Grell angesprochen hat: Asiaten wurden nicht untersucht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, wurde nicht untersucht. – Jetzt haben wir Herrn Nell und dann Frau Grell.

Herr Dr. Nell: Ich habe eine Frage an Herrn Strömer. Als wir uns die Studienpopulation angeguckt haben, ist uns bei der Vorbehandlung aufgefallen, dass die Anzahl der Patienten, die eine topische Therapie bekommen hatten, recht gering ist, insbesondere in der UltIMMA2-Studie, die ja etwas bessere Ergebnisse zeigt. Ich nahm immer an, eine topische Therapie werde fortgeführt, auch wenn eine systemische Therapie gegeben wird. So habe ich es zumindest den Leitlinien entnommen. Aber wie sieht die Praxis aus?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Strömer.

Herr Dr. Strömer (BVDD): Es ist tatsächlich so, dass die meisten Patienten in der Praxis zusätzlich noch eine Lokalthherapie erwarten, alleine schon aus Compliance-Gründen und weil es auch eine Pflege der Haut braucht. Eine externe Therapie, sei es nun Intervalltherapie oder auch eine wirkstoffhaltige Therapie, ist also die Regel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Grell, Sie sind ohnehin an der Reihe.

Frau Dr. Grell: Herr Strömer, nochmals eine Nachfrage dazu. In den beiden Studien waren das bei der ersten etwa ein Drittel und bei der zweiten Studie nur 8 Prozent. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, entspricht das zum einen nicht deutscher Wirklichkeit. Sehen Sie zum anderen dadurch eine Auswirkung auf die Therapie des Biologikums, wenn praktisch kaum eine topische Therapie gemacht wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Strömer.

Herr Dr. Strömer (BVDD): Wie gesagt, aus versorgerischer Sicht, nicht aus wissenschaftlicher Sicht: Ich denke, dass die topische Therapie bei so hochwirksamen Medikamenten eher dazu dient, die Patienten ein Stück weit in ihrem gewohnten Behandlungsumfeld zu belassen. Ich wüsste jetzt keine Rationale, warum eine Topika-Therapie den Effekt, den ich mit einer solchen Systemtherapie erziele, noch weiter verbessern sollte.

Insbesondere dann, wenn wir von einem PASI 100 sprechen, kann ich mir allerdings vorstellen, dass vielleicht eine Vorbehandlung, also eine zusätzliche Lokalthherapie, den PASI 100 eher verringert. Wir sind ja überhaupt keine Freunde des PASI 100. Er hat mit der klinischen Realität überhaupt nichts zu tun; kein Mensch braucht einen PASI 100. Ich wüsste auch gar nicht, wie ich ihn an meinen Patienten definieren sollte. Ein Unterschied zwischen einem PASI 90 und einem PASI 100 ist ein Schüppchen hinter dem Ohr oder eine Rötung an der Stirnhaargrenze, je nachdem, welchen Untersucher ich da gerade habe. Wenn ich es zum Beispiel mit einem Vitamin-D-Präparat lokal zusätzlich behandle, dann habe ich therapiebedingt auch eine Rötung der Haut, und dies verunmöglicht dann vielleicht sogar den PASI 100. Das ist Spekulation; aber ich denke, dass die Lokalthherapie, wenn man die Systemtherapie richtig einsetzt und der Patient im weiteren Verlauf gelernt hat: „Jawohl, ich komme tatsächlich anders als die letzten Jahrzehnte ohne ein wirkstoffhaltiges Externum zurecht“, dann auch entbehrlich ist, bei einem PASI 90 oder mehr, den ich erreicht habe, sowieso.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Grell. – Da habe ich wieder etwas gelernt: Ein Schüppchen hinter dem Ohr kann den Unterschied zwischen PASI 90 und 100 machen?

Herr Dr. Strömer (BVDD): Ja, natürlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie können das übrigens schön erklären, Herr Strömer. Deswegen freue ich mich immer, wenn Sie da sind. Es ist für Juristen ja gut, wenn man im Laufe des Vormittags auch medizinische Erkenntnisse kriegt. – Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Wenn ich Sie richtig verstanden habe, bedeutet das aber auch, dass es bei der PASI-Beurteilung Unterschiede zwischen den verschiedenen Bewertern gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Strömer.

Herr Dr. Strömer (BVDD): Tatsächlich sehe ich da keine großen Unterschiede, ob ich den Patienten mit einem Lokaltheraeutikum vorbehandle oder ob ich ihn nicht vorbehandle.

Frau Dr. Grell: Entschuldigung, das ist ein Missverständnis, was meine Frage angeht. Sie hatten gerade gesagt, dass bei den Ärzten da durchaus Unterschiede bei der Erhebung des PASI 100 bestehen. Es geht darum: Wie ist die Verlässlichkeit bei unterschiedlichen Ärzten, die den PASI 100 erheben, insbesondere vor dem Hintergrund der offenen Studie der Fragestellung 1?

Herr Dr. Strömer (BVDD): Ich bin ganz sicher, dass es da Unterschiede gibt. Wir wissen auch, wenn wir PASI von unterschiedlichen Untersuchern bewerten lassen, dass wir dann durchaus Unterschiede bekommen. Je besser sie geschult sind, umso ähnlicher wird das; eine solche PASI-Erhebung ist ja ein semiquantitatives Verfahren, wobei ich dann selber einschätzen muss: Ist jetzt die Schuppung Grad 1 oder ist sie Grad 2, ist die Rötung Grad 2 oder ist sie Grad 3? Was ist, wenn die Rötung jetzt bei zwei-einhalb liegt? Dann bekomme ich natürlich in Grenzen unterschiedliche Bewertungen. Insgesamt kann ich einen PASI 90 gut bewerten; aber beim PASI 100 geht es wirklich ja um die letzten Restsymptome, die auch für die Klinik und für den Patienten irrelevant sind. Ich würde den Patienten ja nicht weiter mit einem so teuren Medikament behandeln, wenn er noch ein bisschen Reströtung am Ellbogen hat.

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

Herr Dr. Marx: Ich habe eine Frage an Herrn Strömer konkret dazu. Sie haben die Einschätzung der Schuppung beim PASI durch den Behandler jetzt ein bisschen relativiert. Nun hat der pU hier in der Studie auch einen Symptomfragebogen eingesetzt, der die verschiedenen Aspekte der Krankheitslast erfasst hat, darunter aber gerade die Schuppung ganz konkret nicht. Heißt das, aus Ihrer klinischen Erfahrung wäre es zu bevorzugen gewesen, wenn man die Schuppung auch noch einmal patientenberichtet erhoben hätte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Strömer.

Herr Dr. Strömer (BVDD): Nein. Die Instrumente, die man wählt, um in solchen Studien eine Vergleichbarkeit zu bekommen, sind ja etabliert. Die Diskussion hinsichtlich der Frage, ob ein Rest-PASI klinisch relevant ist oder eher eine PASI-Reduktion relevant ist, führen wir in unseren Reihen schon lange: Wie wenig PASI ist für den Patienten zumutbar? Da sind die Patienten auch individuell sehr unterschiedlich. Es geht übrigens nicht nur um eine Restschuppung, sondern genauso um eine Reströtung. Auch bei der Frage des Oberflächenbefalls geht es natürlich um Prozentzahlen, die ich selbstverständlich nicht mathematisch ausmesse. Allein bei der Infiltration erwarte ich tatsächlich, dass sie bei einer guten Therapie vollständig weg ist. Von daher ist es da relativ einfach. Aber bei allen drei anderen Kriterien für den PASI habe ich einen Graubereich, nicht nur für die Schuppung.

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

Herr Dr. Marx: Dazu noch einmal die Frage: Inwiefern sehen Sie denn einen Stellenwert des patientenberichteten Fragebogens bezüglich dieser Kriterien gegenüber dem PASI-Wert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Strömer.

Herr Dr. Strömer (BVDD): Die Patienten werden umso anspruchsvoller, je besser die Medikamente werden; das ist gut so. Auch ein Rest-PASI von 2 bis 3 wird von den Patienten mittlerweile schon auch beklagt. Deshalb gehe ich durchaus davon aus, dass solche Restsymptome – je nachdem, in welcher Lokalisation sie sich manifestieren – durchaus den einen oder anderen Patienten in seiner Lebensqualität, das heißt in der Frage DLQI 0 oder 1, beeinflussen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber wir könnten doch dann gemeinsam auch festhalten, Herr Strömer, dass diese patientenberichteten Effekte genauso von Subjektivität geprägt sind wie diejenigen, die von Ärzten erhoben werden, weil das Wesen des PASI insgesamt, weil es eben kein klassisch-mathematisches oder laborgetriggertes Verfahren ist, auf gewissen Betrachtungen und Einschätzungen beruht, sowohl beim Behandler – der eine sagt, das Schüppchen hinter dem Ohr hindert am PASI 100; der andere sagt, das ist okay – als auch bei den Patienten. Also kann genau das, was beim Arzt als mögliche Grauzone von Ihnen bezeichnet sein kann, bei patientenberichteten Endpunkten ebenso der Fall sein, wenn beispielsweise der Patient ein Sensibelchen ist und sagt, diese Rötung sei ganz gruselig, weil sein Ellbogen das schönste Körperteil sei, das er habe und gern vorzeige. Das kann genauso mit Unwägbarkeiten behaftet sein; denn diese Diskussion, die wir jetzt führen, hätten wir eigentlich bei allen vorhergehenden PASI-Diskussionen auch führen können, müssen, sollen, dürfen. In dieser Intensität haben wir sie noch nie geführt, und deshalb will ich das jetzt einfach für das Protokoll festgehalten haben.

Herr Dr. Strömer (BVDD): Ja, natürlich. Wir haben mindestens das Phänomen der Shifting Base-lines. Das beobachten wir auch bei unseren Patienten vielfältig. Die Patienten kommen mit schwerem Befall, sind schwer betroffen, und ihnen wird so hervorragend geholfen, wie wir das vor 15 Jahren niemals geschafft hätten; da hätten wir nur mit einem Achselzucken dagestanden. Dann kommen sie nach einem halben Jahr und sagen: „Herr Doktor, aber mit dem Ellenbogen bin ich ja gar nicht zufrieden. Da muss man doch noch etwas machen können.“ Bei einem solchen Patienten bekomme ich natürlich auch den DLQI. Das ist natürlich auch vom Beruf abhängig, je nachdem, was er macht, ob er in der Öffentlichkeit steht und wo eben diese Restbefunde lokalisiert sind. Das ist also von vielen Faktoren abhängig. Auch alleine von seiner situativen Gestimmtheit, wann er jetzt gerade den DLQI ausfüllt, hängt natürlich davon ab, wie er ausfällt. Das ist selbstverständlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wolff. – Herr Barbus.

Herr Barbus (AbbVie): Vielleicht lenke ich noch einmal kurz ab, weg von der PASI-Bewertung in der Praxis, im Alltag, hin zur PASI-Bewertung in einem Studiensetting. Die teilnehmenden Zentren wurden natürlich geschult, es gab ein PASI-Training, es gab eine sehr umfassende Erfassung der Symptome. Tatsächlich war es so: Mit PASI 100 als einem neuen Endpunkt war die Information auch ganz klar; die letzte Schuppe hinter dem Ohr war dann eben kein PASI 100 mehr. Das heißt, ich gehe davon aus, dass die Erfassung hier viel stringenter erfolgt, als Sie das vielleicht im Alltag beobachten. Insofern, insbesondere berücksichtigend, dass die Ansprechraten, was PASI 90 und PASI 75 angeht, ebenfalls sehr hoch waren, überdurchschnittlich hoch, ist das eine durchaus valide Aussage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war jetzt auch aus meiner Sicht klar. Wir haben in der Vergangenheit hier immer gesagt: Wir stellen doch primär auf den 90er oder den 75er ab, weil es beim 100er dann doch – nicht im spekulativen Sinne – ein bisschen komplexer wird. Ich hatte diese Frage nur gestellt – ich wiederhole mich an dieser Stelle –, weil wir jetzt hier die Subjektivität einer PASI-Erhebung

in einer Filigranität in den Vordergrund stellen, die bei früheren Anhörungen in dieser Form nicht erfolgte. Das wollte ich jetzt an dieser Stelle nur noch einmal herausarbeiten, also gar nicht die Erhebung infrage stellen und sonstige Dinge. Ich glaube, bei dem 90er und bei dem 75er ist man doch in einem halbwegs sicheren Setting, sodass man auch davon ausgehen kann, dass hier eben die entsprechenden Konditionen und die entsprechenden Rahmenbedingungen relativ klar sind, ohne dass ich jetzt parteiisch sein will – das sage ich ausdrücklich auch an die Fragesteller –; aber man muss da schon aufpassen, dass man dann auch eine gewisse Stringenz in den Anhörungen hat. – Frau Müller, bitte schön.

Frau Dr. Müller: Ich habe nochmals eine Rückfrage an Herrn Dr. Strömer – Sie sind heute immer dran – zu etwas, was Sie ganz zu Anfang kurz ausführten. Ich meine, das hatten Sie auch in früheren Anhörungen schon zu folgender Frage dargelegt: Wann entscheide ich mich für ein Biological, und wann gehe ich auf die anderen systemischen Optionen? Sie hatten ja auch Fumarsäure explizit genannt, Methotrexat usw. Ich habe von Ihnen jetzt hauptsächlich mitgenommen, dass es eine Frage des Preises ist, ein bisschen abhängig von der Schwere des Befalls natürlich: Man würde also bei jemandem, der einen sehr schweren Befall hat, eher früher zum Biologikum greifen, bei einem anderen eher nicht. Gibt es noch irgendwelche anderen Kriterien? Sie sprachen kurz über Nebenwirkungen, die zum Beispiel unter Fumarsäure bzw. Methotrexat stärker seien. Wie sieht es da mit der Wirksamkeit aus?

Herr Dr. Strömer (BVDD): Wir haben nun einmal in Deutschland ein Arzneimittelsystem, wie wir es eben haben, das es in anderen Ländern nicht gibt, und müssen damit als Behandler in der Endstrecke umgehen. Tatsächlich ist kaum anders zu erklären, warum noch immer nur 35 Prozent oder maximal 40 Prozent der Dermatologen diese seit 15 Jahren auf dem Markt befindlichen Therapien einsetzen, obschon immer wieder das IQWiG und der G-BA feststellen: Diese Medikamente sind nicht nur teuer, sondern sie sind eben auch überlegen, und sie sind mit einem sehr hohen Sicherheitsprofil ausgestattet.

Zudem bin ich als niedergelassener Arzt noch in dem Dilemma, dass ich das Methotrexat nur bei der schwersten Schuppenflechte einsetzen darf, genau wie das Cyclosporin; bei mittelschwerer Psoriasis bin ich aber off-label. Wenn ich eine entsprechende Frage an die Krankenkassen oder an die KVen stelle, bekomme ich von dort regelmäßig keine Antwort, wie ich damit umgehen soll, ob ich lieber Off-label ein Methotrexat bei der mittelschweren Psoriasis einsetzen soll oder ob ich direkt ein Biologikum nehme, was innerhalb des Labels wäre.

Neben den unterschiedlichen Preisen, die zu unterschiedlichen Konsequenzen für den behandelnden Arzt führen, sehe ich deshalb keine wesentlichen Vorteile der klassischen Systemtherapeutika, weil sie durchweg mit einem höheren Nebenwirkungsprofil belastet sind. Nichtsdestoweniger muss es aber, weil sonst das System überhaupt nicht bezahlbar ist, auch in der Verantwortung des behandelnden Arztes liegen, diejenigen Patienten, die mit einem solchen klassischen Therapeutikum gut zurechtkommen, die gut zu führen sind, mit Fumaderm oder mit MTX – davon habe ich bei mir in der Praxis eine ganze Reihe –, dann auf diesen Präparaten zu lassen. Da gibt es also keinen Grund, sie jetzt umzustellen. Ich muss nur herausfiltern: Welche meiner Patienten vertragen diese Therapie, und welche von ihnen vertragen sie nicht so gut, oder wo bekomme ich eben nicht ausreichend therapeutische Effekte?

Auch deshalb ist momentan immer noch für viele, viele Behandler der Weg, dass man zunächst versucht, den Patienten mit einem günstigeren Präparat optimal einzustellen. Allerdings geht man meines Erachtens zunehmend zu folgender Herangehensweise über: Wenn der Patient Nebenwirkungen entwickelt, dann warte ich nicht zu lange, sondern wähle eine Alternative, von der ich weiß, dass die Wahrscheinlichkeit höher ist, dass es damit besser wird und dass das Präparat verträglicher ist.

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

Frau Bickel: Ich habe auch noch eine Frage an Sie, Herr Strömer. Es geht nochmals um Folgendes: Die Genese der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist ja eine etwas längere. Wir können uns daran erinnern, dass Sie auch kritisch anmerkten, dass wir damals eine Gruppe gebildet hatten, in der Biologika und Nichtbiologika zusammengefasst waren. Jetzt ist die zweckmäßige Vergleichstherapie neu gebildet: Wir haben eine neue Patientengruppe gebildet, die eben erstmalig für eine biologische Therapie bzw. nicht für die konventionelle Therapie infrage kommt. Sind Sie denn jetzt mit dieser Patientengruppe einverstanden? Kommt das hinsichtlich dessen, was Sie damals kritisierten, Ihrer Intention eher näher?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Strömer.

Herr Dr. Strömer (BVDD): Ja, wir Dermatologen – da kann ich auch für die DGG sprechen – begrüßen das sehr. Das war aus unserer Sicht überfällig, weil einfach mittlerweile x-mal nachgewiesen ist, dass wir hier keine Substanzen haben, die wir in ihrer Wirksamkeit oder in ihrem Nebenwirkungsprofil wirklich miteinander vergleichen können. Anders als vor zehn, 15 Jahren gibt es mittlerweile genügend Präparate auf dem Markt der Biologika, mit denen man sich vergleichen kann, woraus man den Zusatznutzen herleiten kann. Deshalb freuen wir uns sehr, dass neben dem Fumaderm auch MTX und Cyclosporin als zweckmäßige Vergleichstherapie jetzt entfallen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Herr Marx, bitte.

Herr Dr. Marx: Ich habe noch eine Frage an den pU. Es läuft ja noch eine direkt vergleichende Studie, Risankizumab versus Secukinumab. Können Sie uns darüber Auskunft geben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Frau Sellenthin.

Frau Sellenthin (AbbVie): Genau, die Studie läuft aktuell noch. Sie ist für 52 Wochen ausgelegt, und die Ergebnisse werden Anfang nächsten Jahres erwartet.

Frau Bickel: Könnten Sie das noch einmal konkretisieren? Ist das dann First Line oder Second Line, oder was ist das für eine Studie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Sellenthin.

Frau Sellenthin (AbbVie): Die Studie umfasst sowohl Erstlinienpatienten als auch Zweitlinienpatienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay? – Danke. – Dann sehe ich keine weiteren Fragen mehr. – Ich gebe Ihnen die Möglichkeit, aus Ihrer Sicht die wesentlichen Punkte der letzten Dreiviertelstunde nochmals zusammenzufassen. Wer macht das, Herr Wolff? – Bitte schön, Herr Dr. Wolff.

Herr Dr. Wolff (AbbVie): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Die heutige Diskussion hat meines Erachtens trotz der Kleinigkeiten gezeigt, dass Risankizumab einen sehr hohen Stellenwert in der Behandlung von Psoriasis-Patienten hat und auch zukünftig haben wird.

Wir haben in zwei hochwertigen, direkt vergleichenden Studien gegenüber bisherigen Standardtherapien gezeigt, dass Risankizumab überlegen ist. Allein die Tatsache, dass wir hier über PASI 90 oder PASI 100 sprechen und diskutieren, zeigt, wie stark sich die Entwicklung mit Risankizumab als neuem

Präparat in den letzten Jahren verändert hat. Ich glaube, diese Diskussion hätten wir vor vier, fünf Jahren in dieser Form sicherlich noch nicht gehabt. Insofern ist es auch ein schönes Ergebnis für die Patienten, weil sie letztlich dadurch profitieren, dass sie von ihren Einschränkungen durch die Psoriasis befreit sind. Insofern würde ich es dabei belassen. – Ich bedanke mich für die Anhörung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, dass Sie unsere Fragen beantwortet haben. Herzlichen Dank, dass Sie da waren. Wir werden das, was jetzt heute noch an Dingen diskutiert worden ist, zu gewichten haben. Damit ist die Anhörung beendet. – Danke.

Schluss der Anhörung: 12:46 Uhr