

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

## **hier: Wirkstoff Apremilast D-540**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 21. September 2020  
von 12:13 Uhr bis 13:12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Amgen GmbH**:

Herr Dr. Kropff

Frau PD Dr. Römmler-Zehrer

Frau Lebioda

Herr Dornstauder

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

Frau Dr. Veit

Frau Legeler

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH**:

Herr Bahr

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e. V.**:

Herr Prof. Krüger

Frau Prof. Kötter

Angemeldeter Teilnehmer des **Deutschen Registers Morbus Adamantiades-Behçet e. V.**:

Herr Prof. Dr. Zouboulis

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 12:13 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie herzlich zu unserer dritten Anhörung am heutigen Vormittag. Wir sind im Nutzenbewertungsverfahren Apremilast zur Behandlung von oralen Aphthen beim Morbus Behçet. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. August dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Amgen GmbH, die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Herr Professor Zouboulis als Präsident des Registers, Novartis Pharma, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss, weil wir wieder Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Für Amgen, für den pharmazeutischen Unternehmer, müssten Herr Dr. Kropff, Frau Privatdozentin Römmler-Zehrer, Frau Lebioda und Herr Dornstauder anwesend sein, für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie Frau Professor Kötter; Herr Professor Krüger hat kurzfristig abgesagt. Für das Deutsche Morbus Behçet-Register Herr Professor Zouboulis, für Novartis Frau Dr. Veit und Frau Legeler, für medac Herr Bahr und für den vfa sind die Herren Rasch und Werner noch da. – Dann haben wir Sie alle. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung und zum hier in Rede stehenden Wirkstoff vorzutragen. Dann gehen wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für Amgen? – Herr Dr. Kropff.

**Herr Dr. Kropff (Amgen):** Vielen Dank, sehr geehrter Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, mit Ihnen in der Anhörung diskutieren zu dürfen. Wir möchten uns kurz vorstellen: Andrea Lebioda, Leiterin der Abteilung Gesundheitsökonomie bei Amgen, die Privatdozentin Josefine Römmler-Zehrer, Internistin, Endokrinologin und Leiterin des medizinischen Fachbereichs Information bei Amgen, dann mein Kollege Eugen Dornstauder, Manager in der Gesundheitsökonomie, und ich selber, Stefan Kropff, bin der medizinische Direktor bei Amgen.

Kurz zur Substanz: Apremilast ist in der Europäischen Union seit 2015 für Psoriasis und Psoriasis-Arthritis zugelassen und etabliert, in Europa als Zweitlinientherapie. Es existieren globale Sicherheitsdaten und Anwendungserfahrungen von in etwa einer halben Million Patienten. Die Substanz gilt in dieser Indikation als nebenwirkungsarm und gut verträglich. Für die Indikation Behçet wurden zwei randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt, in denen sich keine neuen Sicherheitsaspekte ergaben. Kurz zur Indikation: Das Behçet-Syndrom ist selten in Deutschland, es ist von circa 800 bis 2.200 betroffenen Patienten auszugehen, in einer wesentlich höheren Präferenz bei Menschen türkischer Abstammung. Hauptmanifestationsorte der Vaskulitis ist die Mundschleimhaut, wo sehr schmerzhafte Aphthen schubweise auftreten und die Lebensqualität wesentlich negativ beeinflussen. Bisher ist kein Arzneimittel für die Behandlung – ich zitiere unser Label – „von erwachsenen Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt“ – Zitatende – zugelassen.

Kurz zum bisherigen Therapiespektrum: Es existieren keine evidenzbasierten Empfehlungen für eine systemische Therapie seitens der Fachgesellschaften. Für alle Substanzen mit undifferenzierten Zulassungen, zum Beispiel Azathioprin und Kortikosteroide, liegen keine Daten in diesem Anwendungsgebiet vor.

Kurz zur EMA- und G-BA-Beratung: Die EMA unterstützte mangels Alternativen das placebokontrollierte Design von RELIEF, der pivotalen Studie. Der Gemeinsame Bundesausschuss legt eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zVT fest. Die pivotale Studie der Phase III namens RELIEF erlaubt in einem kontrollierten Design die Beobachtung, dass ein deutlicher und signifikanter Effekt auf die Anzahl

der Aphthen bereits innerhalb der ersten zwei Wochen eintritt und bis Woche 12 unvermindert anhält. Beides spiegelt sich auch direkt in der empfundenen Schmerzhaftigkeit wider. Mehr als die Hälfte der Patienten zeigte zudem eine vollständige Remission der oralen Aphthen, verbunden mit einer Verbesserung der allgemeinen Krankheitsaktivität sowie der Lebensqualität. Die vorteilhaften Behandlungsergebnisse hatten in einer angeschlossenen Extensionsphase derselben Studie über weitere 52 Wochen Bestand. Die Bewertung des IQWiG fokussierte sich auf zwei Punkte, wegen denen kein Zusatznutzen ausgesprochen wurde. Zunächst erstens, die zweckmäßige Vergleichstherapie sei nicht umgesetzt worden. Es wurden potenzielle Studienkomparatoren benannt. Für keinen dieser Komparatoren, auch nicht für diejenigen mit undifferenzierter Zulassung beim Morbus Behçet, liegen akzeptable Evidenzen im Anwendungsgebiet vor. Das bestätigen auch aktuelle Leitlinien. Wie also hätte man – – Wir hatten jetzt gerade eine Rückkoppelung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ein Teilnehmer musste stummgeschaltet werden; der ist aber jetzt weg. Bitte. Es geht weiter.

**Herr Dr. Kropff (Amgen):** Gut. Ich war stehen geblieben: Wie also hätte eine pivotale Studie mit einer Therapie nach Maßgabe des Arztes hier designt sein können? Und wie hätte man einen Effekt bewerten können? Das Cochrane-Institut kam 2014 zu dem Schluss, dass für kein Arzneimittel eine Behandlungsempfehlung bezüglich oraler Aphthen ausgesprochen werden kann. Die RELIEF-Patienten hatten im Mittel eine seit 6,8 Jahren bestehende Diagnose Behçet, waren somit erheblich vorbehandelt, unter anderem mit Immunsuppressiva und/oder systemischen Kortikoiden, ohne ausreichenden Erfolg bezüglich ihrer oralen Aphthen, sodass auch aus dieser Perspektive eine Fortführung einer gescheiterten Therapie nur im Kontrollarm fragwürdig gewesen wäre. Das bestätigt auch die G-BA-Beratung zur zVT. Ich zitiere: „Die Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.“ – Zitatende. Das Protokoll schloss für die zwölfwöchige kontrollierte Phase Colchicin, Glucocorticoide, Immunsuppressiva und Biologika aus. In der 52-wöchigen Extension waren Colchicin sowie Steroide bei Patienten ohne ausreichendes Ansprechen als Rescue-Therapie erlaubt, wurden aber kaum benutzt. Wir sind daher weiter der Überzeugung, dass die Placebokontrolle in RELIEF unter diesen Umständen der genannten zVT entspricht. Für den Aspekt zVT wurden also geeignete Daten eingereicht, die aus unserer Sicht hätten bewertet werden können.

Ich komme zum zweiten Punkt des IQWiG: Die kontrollierte Studienzeit sei mit zwölf Wochen zu kurz gewesen; es hätten 20 Wochen sein müssen, das Minimum bei chronischen Erkrankungen. Das Design der RELIEF-Studie mit einer zwölfwöchigen Placebokontrolle entspricht dem üblichen Vorgehen der EMA bei hochsymptomatischen Erkrankungen mit hohem Leidensdruck und fehlender Therapiealternative. Insbesondere hier scheint auch aus Patientenperspektive das Vorenthalten einer Therapie, wenn jemand aus der Phase II bereits eindeutige Hinweise auf Wirksamkeiten der ... (akustisch unverständlich) Indikation hatte, über einen Zeitraum von zwölf Wochen hinaus als fragwürdig. Weiterhin muss die von vornherein integrierte Extensionsphase über weitere 52 Wochen ebenso in Betracht gezogen werden, da sie alle Zweifel bezüglich nachlassender Wirkung in dieser chronischen Erkrankung ausräumen kann. Der frühmanifeste volle Effekt ab Woche 2 bleibt bis zum Ende der Extensionsphase vollständig erhalten und verschwindet umgehend auf das Ausgangsniveau nach Absetzen von Apremilast. Vor dem Hintergrund dieser Umstände erscheint das Beharren auf einer 24-Wochen-Frist für die kontrollierte Phase der pivotalen Studie als ausgesprochen formal. Wir sind daher weiterhin der Auffassung, dass RELIEF auch bezüglich des formalen Kriteriums der Laufzeit im Sinne der Bewertung auf einen Zusatznutzen hin auswertbar ist.

Zusammenfassend sprechen wir heute über das erste erfolgreiche aus zwei im *New England Journal of Medicine* publizierten RCTs bestehende dedizierte Entwicklungsprogramm bei oralen Aphthen des

Morbus Behçet, für die bisher keine spezifisch zugelassene Therapie existiert, das einen wesentlichen Fortschritt für betroffene Patienten darstellt und für das aus den im Dossier dargestellten Daten die Beurteilung und Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens möglich und gerechtfertigt ist. – Wir danken für die Aufmerksamkeit und freuen uns auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich hätte die erste Frage an Frau Professor Kötter und Herrn Professor Zouboulis. Ganz banal – wir haben gerade zur zVT einiges gehört –: Wie werden Patientinnen und Patienten mit Morbus Behçet, die orale Aphthen haben, bislang in der Versorgung real behandelt? Was macht man da? Daraus kann man dann ableiten, a) wie die zVT definiert ist, b) wie lang möglicherweise hier eine Behandlung sein muss, um adäquate Ergebnisse zu liefern. Was macht man mit diesen Patienten? Frau Kötter, beginnen wir mit Ihnen. Dann würde ich Herrn Zouboulis zu Wort kommen lassen. – Frau Professor Kötter.

**Frau Prof. Kötter (DGR):** Vielen Dank. – Bei den oralen Aphthen gibt es unterschiedliche Ausprägungen, auch beim Behçet-Syndrom. Es geht hier um die Patienten, die man nicht mit Lokalthherapie, was eigentlich sozusagen der Standard wäre, in den Griff bekommt, die also weiter schwere schmerzhaften Aphthen haben, in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt sind und die wir dann, wenn wir die Notwendigkeit sehen, systemisch behandeln. Da ist primär eigentlich Colchicin bei uns das Medikament der Wahl, das leider Off Label ist – ich habe es in meinem Gutachten ausgeführt –, am Anfang oft in Kombination mit systemischen Steroiden, die man aber nach meiner Erfahrung – Herr Zouboulis hat sicher noch größere Erfahrungen mit den Aphthen als ich – in hohen Dosen geben muss und auch über lange Zeit in hohen Dosen geben müsste, um die Aphthen zu unterdrücken. Das kann man eigentlich mit allen Erkenntnissen, die man heute zu Langzeitsteroiden hat, nicht vertreten. Wenn Colchicin nicht wirkt, was bei einem nicht unerheblichen Teil der Patienten leider der Fall ist, oder nicht vertragen wird, was auch nicht so selten vorkommt, wäre Azathioprin das, was man als Nächstes versuchen würde. Aber auch da haben wir eine hohe Rate an Patienten, die nicht anspricht; und am Ende der Fahnenstange sozusagen wären dann die TNF-Blocker, die wiederum für diese Indikation nicht zugelassen sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Kötter. – Herr Zouboulis, bitte.

**Herr Prof. Dr. Zouboulis (Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet):** Zunächst guten Tag! – Die Aphthen bezeichnet man als diverse Erkrankung. Wir haben es mit einer sehr häufigen Erkrankung zu tun. Das ist die Rezidivierung am Herzen, die mit Morbus Behçet nichts zu tun hat. Die Aphthen bei Morbus Behçet bezeichnen wir auch als maligne Aphthen, weil sie progredient sind. Das bedeutet, dass die Zahl der Aphthen zunimmt. Die Wahlmöglichkeiten werden immer weniger, und die Aphthen gehen von dem vorderen Mundanteil Richtung Pharynx. Diese Patienten finden selten eine Besserung bzw. nur vorübergehend eine Besserung unter lokaler Therapie. Wie Frau Kötter gesagt hat, ist das Medikament, das in der akuten Phase, also bei vorhandenen Aphthen am meisten wirkt, Kortison in hohen Dosen. Aber erstens kann man das nicht lange halten, zweitens hat Kortison keine präventive Wirkung. Wenn der nächste Schub kommt, unabhängig ob Sie therapieren ja oder nein, und sogar in der erwarteten Stärke, ist Kortison ein Verbesserungsmedikament, keine präventive Therapie.

Colchicin kann bei manchen Patienten wirken. Wir haben allerdings das Problem, wenn das Colchicin abgesetzt wird, und das muss man machen, falls der Patient eine Besserung sieht, der Patient eine Tachyphylaxie bekommt und das Medikament in der zweiten oder dritten Gabe kaum wirkt.

Es gibt Kombinationen von Colchicin und Pentoxifyllin. Initiale offene Studien haben eine Hoffnung gebracht, allerdings sind unsere Erfahrungen eher negativ. Ciclosporin kann man in einer Dosis von 3 mg pro Kilogramm bis 5 mg pro Kilogramm geben, unter 3 mg pro Kilogramm funktioniert das nicht.

Das Medikament kann man bekannterweise in dieser Dosis nicht lange halten, sowohl der Blutdruck als auch die Nierenschädigung als auch ... (akustisch unverständlich), was für die Erkrankung kontraproduktiv ist, und Psychose sind eine Reihe von Nebenwirkungen, die sehr häufig auftreten.

Azathioprin hat bei den Aphthen kaum eine Wirkung, es ist eine lange Therapie. ... (akustisch unverständlich) war am Anfang ein Medikament, das wir erfolgreich Off Label in Deutschland verwendet haben, wirkt bei allen anderen Symptomen außer bei den Aphthen. Man braucht vier bis sechs Monate, um das Medikament kontinuierlich zu geben, um unter dem Medikament eine Besserung bzw. eine Protrahierung der freien Intervalle zu sehen. Kurzum: Wir sind, was Aphthen betrifft, in großen Schwierigkeiten. Die befürchtete .... (akustisch unverständlich) spricht teilweise auf Azathioprin, spricht auch auf Ciclosporin in hohen Dosen bis zu 4 mg pro Kilogramm, spricht auch auf das ... (akustisch unverständlich) der Aphthen, ist das Problem, das wir immer hatten und gleichzeitig, was die Lebensqualität der Patienten am meisten verschlechtert ... (akustisch unverständlich) Probleme und dass sie häufig Kortison bekommen in der Hoffnung, dass etwas passiert. Also, es gibt eine große therapeutische Lücke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Ausführungen. – Jetzt schaue ich in die Runde. Fragen bitte! Anmerkungen? – Frau Bickel von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, bitte.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage an die Kliniker. Der pharmazeutische Unternehmer hat eine nur zwölf Wochen dauernde Studie im Placebovergleich durchgeführt. Ist diese Therapie eine Dauertherapie? Wie würden Sie das einschätzen? Kann man nach zwölf Wochen wirklich schon etwas über den Erfolg der Behandlung bzw. auch die Nachhaltigkeit sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Frau Bickel. – Wer möchte? Frau Kötter oder Herr Zouboulis oder beide?

**Herr Prof. Dr. Zouboulis (Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet):** Ich lasse Frau Kötter den Vortritt.

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

**Frau Prof. Kötter (DGR):** Ich kann kurz etwas dazu sagen. Herr Zouboulis hat, glaube ich, angedeutet, er lässt mir den Vortritt. Aber er sagt gleich auch noch etwas. – Ich denke schon, dass man das kann. Man hat das in der ersten Studie ganz gut gesehen, in der Vorstudie RELIEF 1, in der man die Placebogruppe auf Verum gewechselt und gesehen hat, dass die Verumgruppe im Vergleich zu vorher auch signifikant weniger Aphthen hatte, wo die Aphthen unter Placebo nicht zurückgegangen waren. Bei den Patienten, um die es hier geht, die Herr Zouboulis sehr schön beschrieben hat, ist es wirklich so, dass die so langwierig und so häufig Aphthen haben, dass man schon nach zwölf Wochen meines Erachtens gut beurteilen kann, ob ein Medikament wirkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Kötter. – Herr Professor Zouboulis, bitte.

**Herr Prof. Dr. Zouboulis (Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet):** Wenn wir versuchen, ein Medikament auf seine Wirksamkeit bei den Aphthen zu beurteilen, müssen wir zwei Faktoren berücksichtigen: einmal die therapeutische Wirkung und zweitens die präventive Wirkung. Bei dieser Studie, auch wenn sie kurz ist, zwölf Wochen, haben alle Patienten Aphthen gehabt. Das bedeutet, wir

können die therapeutische Wirkung bei einem bestimmten Schub beurteilen und das wurde bei der Studie positiv bewertet. Interessanterweise – diese Publikation hat das nicht so betont – gibt es in dieser Studie Daten, die uns erlauben, zu sehen, dass trotz der Kürze der Studie eine präventive Wirkung des Medikaments vorliegt. Eine Verlängerung der aphthenfreien Intervalle liegt signifikant vor. Zweitens haben wir eine Abnahme der Patienten, die einen zweiten Schub bekommen haben, gut gezeigt. Das bedeutet in der Situation, dass wir keine Vergleiche haben – wir haben kein perfektes Medikament für Aphthen – sind meines Erachtens beide Faktoren trotz kurzer Dauer der Studie – 12 Wochen – gegeben. Wir würden uns eine Studie für zwei, drei Jahre als Langzeitstudie wünschen, aber die Frage von Ihnen ist klar und die Antwort ist genauso klar von meiner Seite: Die zwölf Wochen aufgrund des Studienplans reichen trotz der Kürze der Zeit zur Beurteilung sowohl der therapeutischen als auch der präventiven Wirkung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Zouboulis. – Jetzt habe ich Frau Groß vom GKV-SV.

**Frau Groß:** Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an den pU, und zwar geht es darum, warum in der Studie Patienten mit schweren Organmanifestationen ausgeschlossen waren. Nach den Aussagen der Stellungnahme wäre eine parallele Gabe von Adalimumab und Azathioprin durchaus möglich gewesen. Insofern wäre das kein Ausschlussgrund gewesen. Würden Sie dazu etwas sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Römmler-Zehrer, bitte.

**Frau Dr. Römmler-Zehrer (Amgen):** In dieser Studie wurden Patienten mit großen Organbeteiligungen ausgeschlossen, und zwar durften sie das innerhalb des Jahres davor nicht gehabt haben. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit oralen Aphthen, da dies die Manifestation ist, die bei den Patienten mit Behçet-Syndrom am häufigsten auftritt und wir uns somit auf diese Ausprägung konzentriert haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Groß, das ist, glaube ich, nicht die volle Antwort, oder?

**Frau Groß:** Tatsächlich ist es so, dass die schweren Manifestationen ein Problem sind, das auf jeden Fall – – Die Frage ist: Wäre eine parallele Behandlung der oralen Aphthen zusätzlich zu den Organmanifestationen möglich gewesen? Auf diese Frage bekommt man durch die Studien keine Antwort.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Frau Groß. – Wer möchte noch mal? – Herr Dornstauder.

**Herr Dornstauder (Amgen):** Um das genauer zu präzisieren, was Frau Römmler-Zehrer gerade ausgeführt hat: Man muss sich bei diesem Studiendesign – und das haben wir, wenn wir uns andere Manifestationen und die vielfältigen Manifestationen ansehen, die es gibt, auf eine Manifestation fokussieren, um möglichst von der Krankheitsschwere bei dieser seltenen Erkrankung gut ausgleichen zu können, was die Morbiditätslast angeht, um eine valide Bewertung erzielen zu können. In dem Moment waren nur die oralen Aphthen in einem Zustand, die einer systemischen Therapie bedurften. Weitere Manifestationen waren zum Teil aktiv, bedurften aber keiner systemischen Therapie, um hier genau auf diese Manifestation fokussieren zu können. In den Leitlinien sieht man, dass man je Manifestationen immer unterscheidet und dadurch spezifizieren konnte und damit ein sehr zielgerichtetes Wirkprofil etablieren konnte. Das ist die erste Studie, die das in diesem Bereich wirklich beweisen konnte. Die weitere Behandlung – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Machen Sie ruhig! Sie hatten nur eine Pause eingelegt und wer hier Pause macht, hat verloren. – Sie können weitermachen, bitte.

**Herr Dornstauder (Amgen):** Sie hatten noch den Punkt mit der Weiterbehandlung erwähnt. Da nur auf die oralen Aphthen fokussiert wurde, wurden auch nur diese gezielt behandelt und damit wurden die anderen Therapien ausgeschlossen, die für eine andere systemische Beteiligung infrage gekommen wären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Möchten die Praktiker dazu etwas ergänzen? Ist das so, Frau Kötter?

**Frau Prof. Kötter (DGR):** Ja, gerne, ganz kurz vielleicht. – Es gibt – das ist relativ neu publiziert, aber mehrfach inzwischen –, verschiedene Subtypen der Erkrankung. Das ist für uns als Rheumatologen etwas, was wir durchaus nachvollziehen können. Das sind nämlich die Patienten, die wirklich schwere Aphthen haben; sie haben dann häufig auch eine Arthritis und Hautveränderungen. Die ganz schweren Manifestationen der Erkrankung sind bis auf die Augenbeteiligung Gott sei Dank eher selten. Man wird nicht ein Medikament, von dem man sich nicht sicher ist, ob es überhaupt wirkt – das musste man postulieren, zumindest vor der RELIEF-1-Studie – bei jemanden einsetzen, der eine Augenbeteiligung hat und zu erblinden droht.

Die anderen Manifestationen waren – ich habe an der Studie teilgenommen – durchaus, wie Herr Dornstauder sagte, vorhanden, aber wahrscheinlich aufgrund der doch relativ geringen Patientenzahl vielleicht nicht gut auswertbar. Das weiß ich nicht, dazu müsste die Firma Stellung nehmen. Aber wenn man ein Symptom hat – und das ist sehr häufig, eben das häufigste bei Behçet die Aphthen –, wo das Medikament wirkt, dann kann man sich auch trauen, es bei den anderen Manifestationen bei diesen Subtypen, die ohne schwere Organmanifestation einhergehen, weiter zu untersuchen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Bickel und dann Frau Nink. – Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung, dann Frau Nink, IQWiG.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Nachfrage an Herrn Professor Zouboulis. Das habe ich eben noch nicht ganz verstanden. Ich habe nach diesen 12-Wochen-Daten gefragt und Sie haben gesagt, ja, bei der therapeutischen Wirkung sieht man den Effekt, und Sie haben das gleichzeitig für die präventive Wirkung gesagt. Kann man denn wirklich bei 12-Wochen-Daten auf die präventive Wirkung schließen? – Das ist die Frage, die ich an Sie habe.

Ich habe dann noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, warum Sie mit 12-Wochen-Studiendaten vergleichend jetzt allerdings auch gegen Placebo vorgelegt haben. Dann hätte ich noch eine weitere Frage, die ich vielleicht danach anschließen würde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Dann zunächst Herr Zouboulis, dann der pharmazeutische Unternehmer. Herr Zouboulis, wie kann man aus den 12-Wochen-Daten eine präventive Wirkung absehen? Also müsste im Prinzip die Frage beantwortet werden: Wie entsteht oder wie verläuft hier das Krankheitsgeschehen? Kommt es zu einer Abheilung? Wie kann man sehen, ob dann vielleicht ein neuer Schub oder wie auch immer kommt? Und das alles innerhalb von drei Monaten. – Herr Zouboulis, bitte.

**Herr Prof. Dr. Zouboulis (Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet):** Es ist genauso, wie Sie das sagen: Zunächst, wenn man den Verlauf der Erkrankung die Aphthen betreffend beurteilt, be-



nötigen wir am Anfang bei Morbus Behçet, um überhaupt die Diagnose orale Aphthen zu stellen mindestens zwei akute Beteiligungen, zwei Schübe innerhalb eines Jahres. Das heißt, das ist im Verlauf sehr kurz, innerhalb von drei Jahren. Diese zwei Schübe pro Jahr erfüllen die Option, und es gibt Patienten, die kaum aphthenfreie Intervalle haben. Das ist der klinische Verlauf. Die Frage ist ganz klar: Kann man mit zwölf Wochen eine präventive Wirkung beurteilen? Die Antwort ist: In diesen zwölf Wochen kann man sie beurteilen, soweit man sagt nicht signifikant – ad 1, eine Verlängerung der freien Intervalle hat zum nächsten Schub innerhalb dieser zwölf Wochen und zweitens, wenn weniger Patienten als im Placebo einen zweiten Schub bekommen. Also, wir sprechen immer über diese zwölf Wochen. Beide sind nach den Daten, die uns das Unternehmen vorgelegt hat, signifikant gegeben. Damit kann ich sagen, dass die zwölf Wochen, ich spreche nicht über ein oder zwei Jahre – – Innerhalb dieser zwölf Wochen sehen wir eine signifikante präventive Wirkung, weil beide Faktoren signifikant verbessert sind. Was nach einem oder zwei Jahren passiert, sollten Studien zeigen, die so lange dauern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Die zweite Frage ging an den pharmazeutischen Unternehmer. Wieso haben Sie nur zwölf Wochen gemacht? Dann hat Frau Bickel die dritte Frage. – Bitte schön, pU, Frau Römmler-Zehrer.

**Frau Dr. Römmler-Zehrer (Amgen):** Die Studiendauer an sich ging über 64 Wochen. Wir haben eine zwölf Wochen kontrollierte Placebophase. Es ist bei den oralen Aphthen normalerweise keine Mindestdauer angegeben, die behandelt werden sollte oder muss. Da wir in diesen zwölf Wochen in dem Placebovergleich schon eine deutliche Wirksamkeit von Apremilast auf die oralen Aphthen gesehen haben bezüglich des Ansprechens der oralen Aphthen, aber auch der Dauer des Ansprechens und auch, wie Herr Professor Zouboulis gerade gesagt hat, die Dauer bis zum Rezidiv ist alles deutlich unter Apremilast signifikant wirksamer gewesen. Dieses Ansprechen hat sich auch nach den zwölf Wochen in den weiteren 52 Wochen bestätigt, sodass wir im Folgenden abwägen mussten, wie diese hochsymptomatischen Patienten adäquat behandelt werden können und wollten sie deshalb nicht länger auf einer insuffizienten Placebothherapie lassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, Sie hatten noch eine Frage.

**Frau Bickel:** Das Studiendesign haben Sie gewählt. Sie haben letztendlich einen Placebovergleich gewählt, und es waren laut G-BA auch aktive Kontrollen oder Komparatoren möglich. Es ist nicht so, wir würden auch Komparatoren im Off Label anerkennen. Diesen Placebovergleich haben Sie gewählt. Trotzdem die Frage noch einmal an den pharmazeutischen Unternehmer: Ist die Therapie mit Apremilast eine Dauertherapie?

Dann habe ich noch eine Frage an die Kliniker, was die Komparatoren angeht. Der G-BA hat zusätzlich auch Thalidomid und Dapson als Komparatoren bestimmt. Weil Sie eingangs nicht darauf eingegangen sind, was mit Dapson und Thalidomid ist, würde ich von den Klinikern noch mal den Stellenwert wissen wollen. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Erster Teil pU. – Herr Dornstauder.

**Herr Dornstauder (Amgen):** Herzlichen Dank. – Zum ersten Teil: Ja, es ist eine Dauertherapie, das können wir bestätigen. Genau deshalb haben wir das 64-wöchige Design genommen. Zur Bewertung der oralen Aphthen aber ist auch in dieser Phase – das können wir auch noch mal betonen aus den Ausführungen zuvor – wirklich valide bewertbar gewesen, dass man die Zeit bis zur Remission und auch das Rezidiv betrachten konnte. Was die Komparatoren anging: Wir haben das noch einmal im

Detail geprüft. Wir hatten uns vorher auf das Cochran-Institut bezogen und selbst eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Es ergibt sich kein evidenzbasierter Wirksamkeitsnachweis, und eine direkte Zulassung in den oralen Aphthen lässt sich auch nicht identifizieren, allenfalls überschneidendet die Behandlung andere Manifestationen. Aber hier fokussieren wir uns auf die oralen Aphthen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Kliniker, Ergänzung zum zweiten Teil der Frage von Frau Bickel? – Frau Professor Kötter.

**Frau Prof. Kötter (DGR):** Da ging es um die Frage Thalidomid und Dapson, warum wir das nicht erwähnt hatten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, genau, Frau Professor.

(Zuruf)

**Frau Prof. Kötter (DGR):** Aus internistischer Sicht sind wir mit beiden Medikamenten wegen des Nebenwirkungsspektrums sehr zurückhaltend. Ich weiß, dass die Dermatologen Dapson, glaube ich, noch häufiger einsetzen. Aber Thalidomid kennt man mit seiner Vorgeschichte, und die Hauptnebenwirkung ist eine Polyneuropathie, selbst wenn man das Risiko für ungeborene Kinder außer Acht lässt, und die tritt relativ häufig auf. Abgesehen davon ist es eigentlich als Schlafmittel produziert worden und hat auch da entsprechende Nebenwirkungen. Das würde man sicher nicht, oder ich zumindest, in meiner Patientenkohorte einsetzen. Dapson macht eine Methämoglobinämie, und soweit ich weiß, ist die Wirkung bei Aphthen bei Behçet auch nicht so extrem gut. Aber da hat Herr Zouboulis sicherlich die größere Erfahrung. Also, zusammengefasst würde ich beides nicht einsetzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Kötter. – Herr Zouboulis, bitte.

**Herr Prof. Dr. Zouboulis (Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet):** Thalidomid ist nach den Studien ein wirksames Medikament für die Aphthen. Es gibt Studien aus den USA, und es gibt eine europäische Studie aus Portugal. Allerdings tritt die Neuropathie dosisunabhängig auf und ist nach Absetzung des Medikaments nicht revidierbar. Die Berichte aus den USA ... (akustisch unverständlich). In Deutschland – das muss ich zugeben – habe ich mich bisher nicht getraut, das Medikament aufgrund der Geschichte zu geben. Damit haben wir null Erfahrung. Ich würde aber, wenn ich gefragt werde, keiner Firma empfehlen, Thalidomid als Vergleich zu nehmen, weil ein Patient mit Neuropathie, dann ist die Studie erledigt und jeder Patient ist ein Patient zu viel.

Was Dapson betrifft, ist eine ... (akustisch unverständlich) Situation, weil wir sagen, alle Medikamente, die eine antineutrophile Wirkung haben, haben so eine Art Erhöhung des Grades der Wirkung. Colchicin und Dapson ... (akustisch unverständlich) TNF-Inhibitoren. Interessanterweise ist der Morbus Behçet-Effekt nicht eine neutrophile Dermatose. ... (akustisch unverständlich) und alle Beweise sprechen dafür, dass beide Gruppen ... (akustisch unverständlich) dabei sind und attrahiert werden. Damit haben wir nur eine halbe Wirkung. Das zeigt genauso das Colchicin und Dapson: Man wird eine Wirkung des Colchicin ... (akustisch unverständlich). Man wird beim Dapson eine Wirkung bei der Hautmanifestation, eine leichte Wirkung bei ... (akustisch unverständlich) kaum Wirkung bei Aphthen mindestens für einen gewissen Zeitraum von sechs Monaten. Das ist der Grund, warum ich Dapson nicht als ein Vergleichsmedikament sehe.

Ein Punkt vielleicht nur zur vorherigen Aussage über Dauertherapie oder nicht Dauertherapie. Wir setzen als Kliniker eine Dauertherapie ... (akustisch unverständlich). Man würde nicht sagen, nehmen Sie

das Medikament für die Ewigkeit. Wenn wir das Medikament geben und wir erwarten eine sechsmonatige Freiheit von Symptomen ... (akustisch unverständlich) Absetzen zu machen, egal welche Therapie bei Morbus Behçet. Bei manchen Patienten klappt es, dass sie keine Symptome mehr haben, bei manchen Patienten gibt es eine ... (akustisch unverständlich). Also, wir gehen nicht auf die Ewigkeit, wir haben diese Grenze gesetzt, um irgendwann Pause zu machen, um zu sehen, ob wir langfristig etwas erreicht haben, ja oder nein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Zouboulis. – Frau Bickel, ist Ihre Frage damit beantwortet?

**Frau Bickel:** Ja, vielen Dank. – Vielleicht noch eine Rückfrage: Colchicin ist das auf der gleichen Ebene wie Apremilast oder wird das vorher eingesetzt?

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

**Herr Prof. Dr. Zouboulis (Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet):** Frau Bickel, das ist eine sehr wichtige Frage. Das kann man nur beantworten, wenn wir eine klare placebokontrollierte Studie mit Colchicin hätten. Die haben wir nicht. Das bedeutet, um das zu beantworten, müssten wir eine solche Studie von zwölf Wochen haben wie die andere, also Colchicin gegen Placebo, oder wir müssen eine komparative Studie machen Apremilast gegen Colchicin. Solange es diese zwei Studien nicht gibt, kann ich leider Ihre Frage nicht beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Nink und dann Frau Groß. – Frau Nink vom IQWiG, bitte.

**Frau Nink:** Ich habe eine Frage an die Kliniker, einfach mit der Bitte um so einen Abgleich, weil Sie beschrieben haben, dass Sie bei Patienten, die symptomatisch sind, versuchen, eine Linderung herbeizuführen und wir gleichzeitig in der Studie in dem Vergleichsarm die Situation hatten, dass quasi an Therapie nichts erlaubt war, außer der unveränderten Fortführung der bestehenden Therapie. Überhaupt nicht erlaubt waren jegliche systemischen Therapien während dieser 12-Wochen-Phase, und es waren auch keine systemischen und keine topischen Kortikosteroide erlaubt, ob das eigentlich das widerspiegeln würde, wie Sie Patientinnen und Patienten behandeln, wenn die hochsymptomatisch in der Praxis vorstellig werden?

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

**Frau Prof. Kötter (DGR):** Wir würden erst einmal topisch behandeln und auch mit topischen Steroiden. Wenn das nicht reicht, würden die Patienten primär zur Akutlinderung erst mal wieder – wie Herr Zouboulis es auch beschrieben hat – Steroide bekommen, relativ hochdosiert. Damit würde man sich aber den Vergleich verfälschen. Das ist der Grund, warum man so vorgegangen ist wie man vorgegangen ist, und ich finde, man kann das bei den Aphthen trotz des Leidensdrucks – man provoziert damit keine bleibenden Schäden –, sodass man das durchaus über eine relativ kurze Zeit vertreten kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend Herr Zouboulis.

**Herr Prof. Dr. Zouboulis (Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet):** Kortison ist ein Wundermedikament für die akute Phase, ist ein Terrormedikament in der Dauer. Wir setzen die sieben Tage als Grenze. Wenn Sie hochdosiert, zum Beispiel ... (akustisch unverständlich)-therapie, 100 mg i.v. drei Tage geben, erreichen Sie eine deutliche Besserung der Aphthen. Nach drei Tagen ändern die Aphthen ihren normalen Ablauf ... (akustisch unverständlich) oder Sie haben eine Verschlechterung.

Das bedeutet in der Praxis, ... (akustisch unverständlich), weil zunächst mal der Patient nicht gebessert wird, zum anderen, dass der Patient keine Aphthen hat. Da würden wir alles tun. Aber dafür brauchen wir ein Basismedikament. Wir brauchen ein Basismedikament für längere Zeit und dazu selbstverständlich ein zusätzliches Medikament. Also, praktisch, wie Frau Professor Kötter gesagt hat, zunächst eine lokale Therapie, bei Morbus Behçet ... (akustisch unverständlich) eine minimale Wirkung. Das sind meine Erfahrungen über 30 Jahre. ... (akustisch unverständlich) drei Tage, vier Tage, maximal fünf Tage. Das wird meines Erachtens, wenn ich in der Projektion in die Zukunft sehen kann, die Therapie. Wenn wir erreichen, dass die Patienten sechs Monate keinen Schub haben, dann absetzen und Kontrolle des Patienten. Das wäre meines Erachtens die normale Therapie, zumindest nach den heutigen Kenntnissen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Nink, sind Sie damit zufrieden? Mehr zufrieden als ich?

**Frau Nink:** Ich habe keine weiteren Fragen dazu, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Alles klar. – Frau Groß.

**Frau Groß:** Ich habe noch eine Frage an den pU zur Vortherapie. Es wurde vorhin geäußert, dass Patienten ausgeschlossen wurden, die in den letzten zwölf Monaten eine immunsuppressive Therapie hatten. Soweit ich mich erinnere, hatte aber der überwiegende Teil eine Vortherapie mit Colchicin. Das bedeutet doch, wenn die innerhalb der letzten zwölf Monate keine immunsuppressive Therapie hatten, dass sie die aufgrund der oralen Aphthen nicht gebraucht haben. Ist das richtig?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Dornstauder, bitte.

**Herr Dornstauder (Amgen):** Danke für die Frage. Ich glaube, dann ist es wahrscheinlich zu einem Missverständnis gekommen. Bis zum Beginn der Studie durften Patienten systemische Therapien erhalten, insbesondere dann, wenn sie für andere Manifestationen damals infrage kamen. Aber es erwies sich, dass sie beim Einschluss dann unzureichend waren. Ein Großteil hatte Colchicin erhalten, Azathioprin war auch zum Teil enthalten, ich glaube, insgesamt mit 8 Prozent, auch hatten die Patienten in der Vergangenheit schon Biologika erhalten. Wir wollen nur den Punkt richtigstellen, weil das vorher missverständlich aufgenommen wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Beantwortet das Ihre Frage, Frau Groß?

**Frau Groß:** Ich hatte es so verstanden, dass immunsuppressive Therapien, also nicht Colchicin, das konnte wohl bis zum Schluss gegeben werden, aber dass beispielsweise TNF- $\alpha$ -Blocker in den letzten zwölf Monaten vor Studienbeginn nicht gegeben werden durften, diese Therapien dann zur Behandlung auch nicht erforderlich waren oder bei diesen Patienten zur Behandlung der oralen Aphthen nicht eingesetzt wurden.

**Herr Dornstauder (Amgen):** Das ist, wenn man die erste Protokollversion betrachtet, richtig, aber im Amendment wurde das wieder herausgenommen. Wenn nämlich Patienten zur Behandlung einer anderen Manifestation ein Biologikum benötigt haben, durften sie es auch erhalten. Für die oralen Aphthen sind die Therapien nicht zugelassen, aber wenn sie für andere Manifestationen notwendig waren, haben die Patienten dementsprechend ein Biologikum auch in der Vorbehandlung erhalten. Entsprechend wurde das mit der richtigen Absetzzeit beendet, bevor die Apremilast-Base gestartet wurde. Das

längste dabei waren sechs Monate, aber das ist Secucinumab. Bei TNF-alphas war es je nach Wirkstoff etwa vier Wochen.

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

**Frau Bickel:** Ich muss noch einmal eine Frage an die Kliniker stellen. Sie hatten eben, Herr Professor Zouboulis, ausgeführt, wenn es unter der Apremilast-Therapie immer noch zum Schub kommt, würde man noch Kortison geben. Jetzt aber, bevor es überhaupt Apremilast gab, ist mir jetzt immer noch nicht ganz klar: Haben Sie dann eine systemische Therapie eingesetzt, oder ist es so, wie der pharmazeutische Unternehmer sagt, dass es da eigentlich keine gab, außer Azathioprin, das möglicherweise zugelassen ist, aber eben auch Nebenwirkungen hat? Thalidomid haben Sie ausgeschlossen, Dapson hatten Sie ausgeschlossen, aber haben sie beispielsweise TNF-alpha-Blocker eingesetzt, bevor es Apremilast zugelassen gab?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Fangen wir mit Herrn Zouboulis an, dann ergänzend Frau Kötter. – Herr Zouboulis, bitte.

**Herr Prof. Dr. Zouboulis (Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet):** Diese Erkrankung ist eine systemische Erkrankung. Jede Person kann befallen werden. Der Phänotyp ist von Patient zu Patient, von Herkunft zu Herkunft und von Geschlecht zu Geschlecht sehr unterschiedlich. Das bedeutet, wir beurteilen jeden Patienten individuell. Da kann man auch eine bestimmte Gruppe an Patienten nehmen, junge Männer, die sehr krank werden können mit Erblindung, mit Gehirnsymptomatik, mit Großgefäßbefall usw. Das ist eine ganz andere Gruppe als die Gruppe, die Sie entsprechend ... (akustisch unverständlich). Orale Aphthen sind die häufigsten und auch die erste häufigste Manifestation. Manche Patienten bekommen ein-, zwei-, dreimal in ihrem Leben einen sehr starken systemischen Schub mit Augenbefall und Befall aller Organe. Das hinterlässt Narben. Oder sie haben fast lebenslang eine milde Symptomatik mit oralen Narben ... (akustisch unverständlich) Gelenkbeschwerden und ab und zu Augenbeschwerden.

Das ist die Situation. Das bedeutet, ein Patient, der mit voller Symptomatik zu uns kommt, bekommt die Therapie nach dem befallenen Organ. Wir haben ganz klare Vorstellungen: Therapie der ersten Wahl, Therapie der zweiten Wahl oder Therapie der dritten Wahl. Dann gibt es eine Menge anderer Medikamente, ... (akustisch unverständlich). Wenn diese Patienten eine Stabilität haben, wenn wir sehen, dass diese ... (akustisch unverständlich) einen starken systemischen Schub. Was bei diesen Patienten in der Regel bleibt, sind ihre oralen Aphthen, ab und zu genitale Ulcera, selten eine Arthritis, dass die Gelenke wechseln und ab und zu eine milde Augensymptomatik, weil wir die Augensymptomatik wie eine systemische ... (akustisch unverständlich) Symptomatik betrachten. Jetzt kommen verschiedene Medikamente infrage. Wir sprechen über TNF-Inhibitoren. Die kommen nur bei der Augenmanifestation infrage. Die haben kaum Wirkung – ich habe erklärt, warum –, die kommen für die Aphthen nicht infrage. Und dann die Gelenkbeschwerden; vielleicht ein bisschen mit Colchicin, aber nicht ganz, Dapson kaum. Die genitalen Ulcera verhalten sich fast ähnlich wie die Aphthen, sind aber viel seltener. Das bedeutet, das Problem, das wir bei einem sehr gut behandelten Patienten haben, ist, dass er rezidivierende orale Aphthen hat und damit die Lebensqualität schlecht ist und zweitens die Riesenangst, dass die Erkrankung mit voller Wucht wiederkommen kann. Die Angst, das muss ich zugeben, ist nicht von der Hand zu weisen, weil die Reaktivierung des Immunsystems jedes Mal, wenn die Aphthen kommen könnten ... (akustisch unverständlich). Aber unser ... (akustisch unverständlich)

ist, dass wir einen solchen Patienten in eine Situation bringen, dass er über längere Zeit keine Symptome hat, in der Hoffnung ... (akustisch unverständlich) und damit nicht mehr diese große Gefahr hat, unter einer massiven systemischen Manifestation ... (akustisch unverständlich).

Wir waren bis jetzt kaum in der Lage, das zu erreichen. Wir haben viele Studien gemacht, auch eine deutsche Studie unter Leitung von Frau Professor Kötter, und waren nicht in der Lage, zu sagen: Wir haben es geschafft. Wir haben alles Mögliche gemacht, ohne überhaupt etwas zu erreichen, ohne irgendetwas erreicht zu haben. Das bedeutet, wir brauchen viel mehr als Apremilast zur Behandlung dieser Erkrankung. Ich habe allerdings eine große Hoffnung, die allgemeine Manifestation mit Adalimumab, ... (akustisch unverständlich) nicht nur die Erkrankung, und wir erwarten jetzt mehrere Medikamente, wenn es ... (akustisch unverständlich) Manifestationen oder wenn es uns gelingt für die gesamte Krankheit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Zouboulis. – Frau Professor Kötter, haben Sie noch Ergänzungen?

**Frau Prof. Kötter (DGR):** Ich finde, das hat Herr Professor Zouboulis sehr gut zusammengefasst, es geht tatsächlich um die individuelle Ausprägung der Erkrankung bei den Patienten und davon hängt die Therapie ab. Gerade für diese Fälle ohne diese ganz schweren Manifestationen, zumindest zum aktuellen Zeitpunkt, haben wir tatsächlich nichts, was wir wirklich guten Gewissens als Basistherapie, wie der Rheumatologe so gerne sagt, geben würden, um Schübe zu verhindern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Kötter. – Frau Bickel dazu noch mal.

**Frau Bickel:** Entschuldigung, ich muss jetzt leider doch noch mal nachfragen. Aber das Label für dieses Apremilast ist zur Behandlung von Aphthen im Rahmen von Morbus Behçet. Mir geht es jetzt darum: Was ist die Vergleichstherapie für dieses Erkrankungsbild? Ich verstehe, dass, wenn ich andere Manifestationen habe, dann, sagen wir mal, ein TNF- $\alpha$ -Blocker infrage kommt. Aber wir müssen hier wirklich das Erkrankungsbild betrachten, nämlich die Aphthen im Rahmen von Morbus Behçet. Was würde man da tun? Ich bin jetzt leider etwas verwirrt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer hilft der Verwirrung ab? – Frau Kötter, Herr Zouboulis?

**Frau Prof. Kötter (DGR):** Wir würden in erster Linie – das hatte ich am Anfang schon gesagt – Colchicin einsetzen, aber das ist a) in Studien nicht so gut untersucht und b) bei einem Großteil der Patienten nicht ausreichend wirksam. Dann haben wir ein Problem, weil Azathioprin nach meiner Erfahrung – ich glaube, die Erfahrung teilt Herr Zouboulis – bei den Aphthen eben noch schlechter wirkt, und die Aphthen sind aber genau für die Patienten lebensqualitätsbeeinträchtigend, auch wegen der Angst, die er gerade beschrieben hat, die nicht unberechtigt ist, einen schwereren Schub zu erleiden. Ob wir den mit so einer Basistherapie wie Apremilast wirklich verhindern können, das ist erst in einer langen Zeit zu zeigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Ergänzend Herr Zouboulis.

**Herr Prof. Dr. Zouboulis (Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet):** Ich verstehe Ihren Bedarf und unseren Bedarf, eine Vergleichsmedikation zu haben; die haben wir nicht. Das bedeutet: Wenn wir Colchicin – – Ich komme zurück auf meine vorherige Antwort, ich brauche eine Studie gegen Placebo, oder ich brauche eine Studie gegen Apremilast. Ohne dies können wir gar nichts sagen. Bisherige Erfahrungen sind nicht gut. Wenn die gut wären, bräuchten wir heute nicht zusammenzusitzen.

Das bedeutet, es gibt einen eindeutigen Bedarf für die oralen Aphthen bei Morbus Behçet, und wir haben bis jetzt keine Lösung in der Hand, zumindest keine signifikant wirksame Lösung, weil es keine Studien gibt und weil sich keiner dafür interessiert, wenn man das so sagen darf. Wir haben bis jetzt kaum Industrie, die etwas mit dieser Erkrankung zu tun hat. Das kann ich Ihnen mit 30 Jahren Erfahrung sagen. Sie werden es nicht glauben, aber wenn Sie einmal in die Sprechstunde kommen, werden Sie sehen, wie die Patienten leiden, und wir können in der akuten Phase nur vorübergehend helfen.

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

**Frau Bickel:** Aber das heißt eigentlich, dass der Placebovergleich adäquat ist, oder was muss ich jetzt aus den Antworten herausziehen? Denn für Colchicin gibt es keine Evidenz, und alle anderen kommen eigentlich nicht infrage, nur bei anderen Manifestationen. Ist da ein Placebo adäquat? Das ist die Frage, die man beantwortet haben müsste.

**Herr Prof. Dr. Zouboulis (Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet):** Für das Medikament, was dieses Ziel gesetzt hat, die Aphthen gezielt zu behandeln, ist Placebo leider die einzige Kontrolle. Das ist, vielleicht kann man mich korrigieren, bei Medikamenten – – Als erstes Medikament einer Indikation ist am Ende dieser Studien fast alle gegen Placebo. Ab jetzt, falls dieses Medikament zugelassen wird, wird das Apremilast immer im Vergleich mit den nächsten Medikamenten sein, das ist klar. Das setzt voraus, dass das Medikament zugelassen wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Kötter, würden Sie auch so weit gehen und sagen, Placebo ist die richtige zVT? Ich hatte Sie ein wenig einschränkender verstanden.

**Frau Prof. Kötter (DGR):** Es ist die Frage, ob wir sozusagen von unserem aus der Not geborenen klinischen Alltag ausgehen; dann würden wir, glaube ich, alle Colchicin einsetzen. Aber wenn Sie das für eine Studie – – Wenn man ehrlich ist, haben wir für das Colchicin weder die extrem guten klinischen Erfahrungen noch Studien, die uns das belegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke. – Frau Bickel, okay?

**Frau Bickel:** Okay, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Nein. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die zurückliegende gute Stunde noch einmal kurz Revue passieren zu lassen, die wichtigen Punkte aus seiner Sicht herauszuarbeiten, wenn Sie dies möchten. – Wer macht das? Wieder Herr Dr. Kropff, oder macht es ein anderer?

**Herr Dr. Kropff (Amgen):** Das mache ich, vielen Dank. – Vielen Dank für die gute Diskussion, die, glaube ich, auch durch die Nachfragen von Frau Bickel sehr klargemacht hat, was die Schwierigkeit bei der Planung dieser Studien war, ich sage mal durch die Abwesenheit konkreter und belastbarer Evidenz für alle möglichen denkbaren Vergleichstherapien. Ich fand es sehr gut, dass wir die so klar durchdiskutieren konnten, damit auch klar geworden ist, dass dieses Programm vielleicht tatsächlich heraussticht. Wir glauben, wir sind sicher, dass wir mit der RELIEF-Studie und der vorgelegten Evidenz aus dieser Studie einen wesentlichen Fortschritt und Klarheit in der Behandlung der Patienten mit oralen Aphthen beim Behçet beitragen konnten. Es ist die derzeit wohl beste verfügbare Evidenz für diese Indikation und wäre die Grundlage für die Zuerkennung eines beträchtlichen Zusatznutzens aus unserer Sicht. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, herzlichen Dank an alle, die Antworten gegeben und Fragen gestellt haben. Wir werden das in unserer Bewertung einbeziehen, was hier diskutiert worden ist. Damit können wir diese Anhörung schließen. Ich bedanke mich bei denjenigen, die nur bei dieser Anhörung bei uns waren.

Schluss der Anhörung: 13:12 Uhr