

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Ixekizumab (D-570)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 07. Dezember 2020
von 14:59 Uhr bis 15:44 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Prof. Dr. Kretschmer
Herr Dr. Fotiou
Herr Dr. Saure
Herr Görgen

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

Frau Dr. Biermann
Frau Dr. Marx

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **medac:**

Herr Bahr

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

Frau Sellenthin
Frau Werner

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

Herr Dr. Dykukha
Herr Sandner

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Stein
Herr Bartsch

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

Frau Heidbrede
Herr Bunsen

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:59 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Es ist ein wenig vor der Zeit, aber egal. Es müssten eigentlich alle da sein. Ich begrüße Sie ganz herzlich zur Fortsetzung der Sitzung im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, heute § 35 a-Anhörungen; jetzt noch zweimal Ixekizumab, als erstes Dossier 570 Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von sechs Jahren. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. Oktober dieses Jahres, zu dem Stellung genommen haben zum einen Lilly als pharmazeutischer Unternehmer, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, als weitere pharmazeutische Unternehmer, AbbVie, Almirall Hermal, Amgen, medac, Novartis und UCB und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Als Erstes muss ich die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für Lilly müssten da sein Frau Professor Kretschmer, Herr Dr. Fotiou, Herr Dr. Saure und Herr Görgen. Von den Fachgesellschaften habe ich niemanden. Von Novartis müssten da sein Frau Dr. Biermann und Frau Dr. Marx, für medac müsste da sein Herr Bahr, für AbbVie Frau Sellenthin – nicht zu sehen –, dann für AbbVie Frau Werner, für Almirall Herr Dr. Dykukha und Herr Sandner, für Amgen Frau Stein und Herr Bartsch, für UCB Frau Heidbrede und Herr Bunsen sowie für den vfa Herr Dr. Rasch.

Ist noch jemand dabei, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort zu einer Einleitung geben, in der Sie auf die aus Ihrer Sicht wesentlichen Punkte der Dossierbewertung des IQWiG zu dem D-570 eingehen. Ich vermute, Sie machen das, Frau Professor Kretschmer, oder?

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Genau; das hat sich nicht geändert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann haben Sie das Wort.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Früher Nachmittag, Sie haben heute schon ein bisschen was auf dem Buckel. Wir machen den Abschluss bei Ihnen. Ich denke mir, zwei Indikationen, spannende Indikationen mit guten Daten. Fangen wir mit der ersten an. Wir sitzen heute wieder zusammen und haben einen größeren Raum gewählt, aber wir haben eine Maske auf, und nehmen die Maske nur ab, wenn wir sprechen. Das dauert dann vielleicht ein wenig, bis Sie uns hören und sehen. Das Team, das heute da ist, damit Sie Gesicht, Name und Funktion zusammenbekommen, stellt sich jetzt selbst vor.

Herr Görgen (Lilly): Schönen guten Tag zusammen! Mein Name ist Christoph Görgen, Market-Access-Manager. Ich bin verantwortlich für Ixekizumab und für das heute relevante Dossier. – Vielen Dank.

Herr Dr. Saure (Lilly): Einen schönen guten Nachmittag! – Daniel Saure mein Name, ich bin Statistiker bei Lilly. Ich bin verantwortlich für alle postregulatorischen Aktivitäten von der Statistik her in der Dermatologie mit speziellem Fokus auf die Psoriasis; und so bin ich heute hier als der verantwortliche Statistiker. – Danke.

Herr Dr. Fotiou (Lilly): Schönen guten Tag! – Mein Name ist Konstantinos Fotiou, ich arbeite in der medizinischen Abteilung und betreue Ixekizumab seit der Zulassung bei den erwachsenen Plaque-Psoriasis-Patienten. – Danke.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Mein Name ist Beate Kretschmer, ich leite die Abteilung Market Access. – Mit der Zulassung von Ixekizumab bei der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern haben wir jetzt einen Baustein in den Markt oder zur Zulassung gebracht, der für diese vulnerable Patientenpopulation extrem wichtig ist. Die Zulassung haben wir für Kinder ab sechs Jahre und einem Körpergewicht von 25 Kilogramm erhalten. Rufen wir uns die Symptome der Plaque-Psoriasis in Erinnerung; denn die letzte Anhörung ist sicherlich schon ein paar Tage her, auch auf Ihrer Seite. Die mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis oder auch Schuppenflechte ist vornehmlich durch rote schuppige Hautareale gekennzeichnet, die Schmerzen und Juckreiz auslösen. Der Leidensdruck der Patienten ist extrem hoch, und wenn diese roten schuppigen Areale an der Haut oder an den Nägeln im sichtbaren Bereich liegen, ist der Druck, der auf den Patienten lastet, natürlich noch mal doppelt so hoch. Bei den Kindern kommt sicherlich noch Stigmatisierung dazu; denn wir wissen, Kinder können ganz schön erbarmungslos sein. Wenn sie im Jugendalter dann noch pubertieren, vielleicht die erste Freundin oder den ersten Freund haben, vor der Berufswahl stehen, dann sind alle Dinge, die einen anders aussehen lassen als vielleicht die Mehrheit, als die Mitbewerber, nicht dazu beitragend, dass sich der Patient oder der Mensch oder der Jugendliche wohlfühlt. Sicherlich sind auch Berufswünsche wie zum Beispiel alles, was mit Kundenkontakt zu tun hat oder Berufe in der Lebensmittelindustrie oder auch ein Ausbildungsberuf wie Bademeister für diesen Jugendlichen schwer erreichbar.

Aufgrund dieser großen psychischen Komponente ist es besonders wichtig, dass wir schnell wirksame, gut wirksame Medikamente haben, die dazu noch eine sehr gute Verträglichkeit aufweisen. Standardtherapie bei der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen sind die TNF-Alpha-Inhibitoren und Ustekinumab. Allerdings sind Etanercept und Adalimumab nur für die schwere Plaque-Psoriasis zugelassen. Insgesamt erhalten circa 4 Prozent der Kinder und Jugendlichen, die Plaque-Psoriasis haben, ein biologisches Therapeutikum. Das ist nicht sehr viel, aber umso wichtiger, das als Eskalationsstufe im Portfolio zu haben.

Da wir wissen, dass der IL17-Signalweg mit der Symptomatik sehr dicht verwoben ist, die bei der Psoriasis auftritt, ist es nicht verwunderlich, dass Ixekizumab als Vertreter der IL17-Klasse eine sehr gute Wirksamkeit zeigt. Wir sind seit 2017 für die Erwachsenen zugelassen in der Plaque-Psoriasis, auch der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis, und konnten hier für die Patienten sehr deutliche und positive Effekte zeigen. Die Versorgungsrealität zeigt darüber hinaus, dass sich die gute Verträglichkeit, die wir in den Studien gezeigt haben, in die Realität übersetzt und wir insgesamt für Ixekizumab sehr gute Verträglichkeitsdaten vorweisen können. Weil es bei den Erwachsenen schon sehr gut wirksam ist und wir jetzt die Zulassung für die Kinder haben, bietet es auch hier eine sehr gute Alternative in der Behandlung der Kinder.

Die verfügbaren Daten zeigen, dass wir eine deutliche und signifikante Effektreduktion oder wirksame Symptomreduktion haben, und zwar auf das Erscheinungsbild der Haut, auf das Erscheinungsbild der Nägel und auch auf die Lebensqualität, und das, wie gesagt, bei der guten Verträglichkeit, die Ixekizumab aufweist. Dazu hat Ixekizumab noch einen sehr schnellen Wirkeintritt, was ein Vertrauen in diese Therapie hervorruft, wenn man sie beginnt, und womit der Stigmatisierung, die Kinder und Jugendliche häufig durch ihr soziales Umfeld zu beklagen haben, schnell entgegengetreten werden kann.

Für den Beleg der von mir gerade erwähnten Effekte haben wir Ihnen drei verschiedene Auswertungen vorgelegt, einerseits eine direkt vergleichende Studie zu Etanercept, eine Auswertung der Langzeitverträglichkeit anhand von 24 und 48 Wochen und einen Evidenztransfer. In den beiden ersten Auswertungen sehen wir also supportive Daten, die den Effekt des Evidenztransfers untermauern.

Wie Sie wissen, ist Evidenztransfer bei Ihnen im Haus schon häufig kontrovers diskutiert worden. Da es aber nicht die eine oder richtige Methode für einen Evidenztransfer gibt, haben wir uns angeschaut: Was ist vorher schon gelaufen? Was ist anerkannt worden? Wie ist vorgegangen worden? Was sagt das Methodenpapier? Und auch: Was sagen die Kriterien der EMA, die bei der EMA verwendet werden, um Zulassungen regelhaft auf Basis von Evidenztransfer zuzulassen? Die Studie, die wir für den Evidenztransfer verwendet haben, ist die Studie für die Erwachsenen, für die wir einen Zusatznutzen erhalten haben. Diesen Zusatznutzen haben wir, wie gesagt, verwendet, um die Daten gegen das zu rechnen, was wir für die Kinder vorliegen haben. Da es bei der Erkrankung für die Kinder und die Erwachsenen keine Anzeichen dafür gibt, dass es unterschiedliche Pathophysiologien oder Ursachen gibt und auch die Pharmakokinetik von Ixekizumab bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen gleich ist, haben wir für uns festgestellt, dass die Studie, die wir Ihnen als Evidenztransfer zur Seite gestellt haben, als robust angesehen werden kann und die Effekte, die wir abgeleitet haben, ebenso robust sind.

Die Vorteile, die wir nachweisen konnten, waren signifikante, schnelle und deutliche Wirkungen auf das Erscheinungsbild der Haut, ein nahezu erscheinungsfreies Hautbild, ein nahezu erscheinungsfreies Bild für die befallenen Nägel und für die Lebensqualität, die nach oben geht, wenn alle diese Effekte zusammenkommen – und das bei der guten Verträglichkeit.

Die supportiven Daten aus der direkt vergleichenden Studie und der Langzeitverträglichkeit nach 24 und 48 Wochen unterstützen diese Effekte sehr robust. Wir sehen daher für die Kinder und Jugendlichen in der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis einen Zusatznutzen als gerechtfertigt an. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer, für diese Einführung. Die spannende Frage ist in der Tat die Frage, ob hier die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer gegeben sind oder nicht. – Frau Bickel hat sich für die erste Frage gemeldet. – Bitte schön, Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wie ich den Ausführungen entnehmen konnte, haben Sie einen aktiv kontrollierten Arm mit Etanercept gehabt. Dieser lief allerdings nur zwölf Wochen. Sie haben eben von der Schwere des Erkrankungsbildes gesprochen. Wieso haben Sie dann nur einen Vergleich von Etanercept über zwölf Wochen, oder warum haben Sie nicht ein anderes Biologikum gewählt, um eine direkt vergleichende Studie hinzubekommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Wer macht das für den pU? – Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Herr Fotiou hat ein X gesetzt.

Herr Dr. Fotiou (Lilly): Weshalb haben wir uns für Etanercept entschieden? Damals, als die Studie geplant wurde, war das hier in der EU eigentlich die einzige wirkliche Therapieoption als Biologikum. In der Absprache mit den Behörden haben wir Etanercept als Biologikum eingesetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber die entscheidende Frage: Wieso nur zwölf Wochen?

Frau Bickel: Genau. Warum nur zwölf Wochen?

Herr Dr. Fotiou (Lilly): In Absprache mit der EMA haben wir zwölf Wochen als Zeitraum gewählt. Also, es war abgesprochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ja, klar, aber die dahinterliegende Rationale wird mir nicht klar. Das war das, wo Frau Bickel nachgefragt hat. Frau Kretschmer hat eben das Krankheitsbild, die Stigmatisierung der Patienten und Patientinnen geschildert, und da wäre man doch, glaube ich, sehr daran interessiert gewesen, wenn man über zwölf Wochen hinaus – jedenfalls gegenüber Etanercept – gesehen hätte, wie die Krankheitsverläufe sind. Deshalb frage ich noch mal nach, ich nehme an, dass das im Sinne von Frau Bickel ist: Gab es dafür eine Rationale, um zu sagen, nach zwölf Wochen verändert sich nichts mehr, dann haben wir einen so stabilen Verlauf, dass es weder nach oben noch nach unten irgendwelche Veränderungen gibt? Woraus leitet sich diese Erwartung, diese Hoffnung ab? Denn wir wollen alle sehen, dass wir am Ende des Tages längerfristige Effekte haben. – Vielleicht gerade noch mal zur Ergänzung.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ich glaube, die Frage kam hier im Raum etwas anders an, als sie tatsächlich gestellt war. Frau Bickel hat sich präzise ausgedrückt, aber mein Kollege, Herr Saure, hat die Antwort für Sie parat. Ich gebe weiter, wenn das für Sie okay ist, Herr Hecken.

Herr Dr. Saure (Lilly): Wie mein Kollege, Herr Fotiou, schon gesagt hat, ist die Planung der Studie in Absprache mit der EMA erfolgt. Bei dem Vergleich von Ixekizumab zu Etanercept handelt es sich um ein Addendum der Studie. An den zwölf Wochen sehen wir schon die sehr gute Wirksamkeit und das schnelle Ansprechen von Ixekizumab bis Woche 12, auch im Vergleich zu Etanercept. Diese Ergebnisse sind im Prinzip im Einklang mit den anderen Daten, die wir eingereicht haben. – Vielen Dank.

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

Frau Bickel: Ja. Ich würde mich danach noch mal melden und eine andere Frage stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Biester vom IQWiG.

Frau Biester: Vielen Dank an den pU für die Ausführungen. Ich muss auch auf diese Studiendauer zu sprechen kommen, weil ich die Antwort relativ dünn finde, dass das mit der EMA abgesprochen war. Sie schreiben in Ihrem Dossier, dass das durchaus für die Fragestellung der Nutzenbewertung zu kurz ist, und deshalb ziehen Sie die Studie auch nicht heran. Vielleicht gleich die eine Frage, ob Sie eine längere Studie in Planung haben oder vorhaben, die aufzulegen? Der andere Punkt, warum ich mich eigentlich gemeldet hatte, war, dass Sie betont haben, dass die Krankheitsverläufe zwischen den Kindern und Jugendlichen und den Erwachsenen sehr ähnlich wären. Ich möchte ein Argument einer anderen Stellungnahme von der Fachgesellschaft aufgreifen, die gesagt hat, das ist gerade nicht so. Sie haben sich in Ihrem Dossier überhaupt nicht dazu geäußert. Es gibt wohl Literatur, die genau das infrage stellt, dass es unterschiedliche Zeitpunkte gibt, wann sogenannte Peaks sind, wann die Krankheit auftritt, early-onset, late-onset, und dass es davon unter anderem abhängt, wie der Verlauf, wie das Ansprechen auf die Therapie ist, dass sich die Betroffenen auch genetisch unterscheiden. Das alles haben Sie in Ihrem Modul 4 nicht ausgeführt. Deshalb möchte ich Sie bitten, das einmal einzuordnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Biester. – Wer macht das für Lilly? – Ich habe jetzt Herrn Görgen, der sich gemeldet hat. Ist das dazu?

Herr Görgen (Lilly): Das wäre zu dem ersten Punkt noch mal, zu den zwölf Wochen. Danach würde das Herr Dr. Fotiou übernehmen. – Noch mal vielen Dank für die Frage nach den zwölf Wochen. Wie bereits zweimal ausgeführt, wurde das Studiendesign IXORA-PEDS, die Zulassungsstudie für Ixekizumab bei den Kindern und Jugendlichen, damals im Rahmen des Addendums so mit der EMA abgesprochen. Wir hätten uns sicherlich auch gewünscht, 24-Wochen-Daten an dieser Stelle zeigen zu können. Die Fragestellung war damals allerdings eine andere. Seitens der EMA gab es zu diesem Zeitpunkt, als das Studienprotokoll finalisiert wurde, noch keine Guidance spezifisch für die Kinder und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis. Es gibt allerdings eine Guidance der EMA zu den Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis, wo empfohlen wird, dass bereits eine Wirksamkeit nach zehn bis zwölf Wochen dargelegt werden kann. Das heißt, in dieser Perspektive sind wir durchaus übereinstimmend mit den Empfehlungen der EMA. Darüber hinaus wird empfohlen, dass Etanercept nach zwölf Wochen überprüft wird, ob die Therapie erfolgreich angeschlagen hat oder nicht. Das heißt an dieser Stelle: Die zwölf Wochen haben dort ihre Relevanz, da wir an dieser Stelle überprüfen konnten, wie die Therapie mit Etanercept erfolgt ist. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Görgen. – Herr Dr. Fotiou, bitte.

Herr Dr. Fotiou (Lilly): Zur zweiten Frage mit dem Krankheitsverlauf bzw. der Ähnlichkeit zwischen der Erkrankung der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Erwachsenen: Ich kann Ihnen nur bestätigen, dass diese Erkrankung identisch ist. Wir sprechen von der Plaque-Psoriasis, und die Plaque-Psoriasis beginnt meist bei einigen Kindern eher im Jugendalter und setzt sich dann bei den Erwachsenen fort. Es ist die gleiche Erkrankung, und die Literatur gibt das eigentlich auch so wieder. Selbst die Gespräche, die wir mit den Experten geführt haben, zeigen, dass wir hier von der gleichen Erkrankung sprechen. Darüber hinaus, wenn man einmal die Daten der Plaque-Psoriasis vergleicht, die Daten der vorliegenden Studie, und die Daten, die wir aus den vielen Studien bei Erwachsenen Psoriasis-Patienten haben, dann sieht man eindeutig, dass die Effekte nahezu identisch sind. Wir sehen das gleiche gute Ansprechen, das schnelle Ansprechen, das für die IL17A-Antikörper typisch ist. Wir sehen ein sehr schnelles Ansprechen, signifikant bereits nach einer Woche. Nach Woche 12 erreichen wir unseren Peak an Wirksamkeit. Er steigert sich noch langsam über den Verlauf, aber auch das konnten wir bei den Erwachsenen beobachten. Das schnelle Ansprechen, das lange Ansprechen, konnte diese Studie wieder beweisen und auch das sehr gute Verträglichkeitsprofil, das sehr vergleichbar ist. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Frau Bickel, dann vermute ich Frau Biester noch mal mit einer Nachfrage. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Die EMA hat nicht aufgrund eines Evidenztransfers zugelassen, sondern aufgrund dieses Placebovergleiches, wenn ich das richtig verstanden habe. – Aber ich habe noch eine Frage zu der Methodik Ihres Versuches des Evidenztransfers. Sie haben als zVT Ustekinumab gewählt, und ich gehe davon aus, dass Sie Ustekinumab vor dem Hintergrund gewählt haben, dass es in der Erwachsenenpopulation Eingang gefunden hat. Dann schneiden Sie aber die Patientenpopulation aus der Kinderstudie zu und nehmen Patienten ab einem Alter von zwölf Jahren und einem Körpergewicht von 50 Kilo. Die Patienten zwischen sechs und zwölf sind letztendlich nicht in Ihre zugeschnittenen Population eingeschlossen und auch nicht die über 25 Kilogramm. Könnten Sie bitte die Rationale erläutern, warum Sie diese Patientenkohorte aus der Kinderstudie ausgeschnitten haben? Mir ist nicht klar, warum ab zwölf Jahre.

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

Herr Görgen (Lilly): Vielen Dank für die Frage. – Es gibt zwei Gründe, warum wir die Population der Kinder und Jugendlichen an dieser Stelle so adjustiert haben. Zum einen ist es so, dass Patienten ab einem Gewicht von 50 Kilogramm mit der 80-mg-Dosierung behandelt werden. Wir wollten daher gewährleisten, dass wir die 80-mg-Dosierung, die wir bei den Erwachsenen kennen, auch bei den Kindern vorweisen. Des Weiteren, um uns letztendlich dadurch anzunähern, dass wir Ustekinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt haben, und zu dem Zeitpunkt, dass wir den Evidenztransfer durchgeführt haben, Ustekinumab nur ab zwölf Jahren zugelassen war, war dies ebenfalls ein Grund für uns, zu sagen: Wir schauen uns nur die Kinder ab zwölf an, um somit die Annäherung an das Label von Ustekinumab zu gewährleisten und auf der anderen Seite die 80-mg-Dosierung zu gewährleisten, die wir bei den Erwachsenen von Ixekizumab kennen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, sind Sie damit zufrieden?

Frau Bickel: Ich habe noch eine Frage: Mittlerweile ist Ustekinumab auch ab sechs Jahren zugelassen; oder sehe ich das falsch?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Görgen.

Herr Görgen (Lilly): Das ist korrekt. Wir haben uns trotzdem dafür entschieden, weiterhin den Schwellenwert von zwölf zu belassen. Als wir letztes Jahr zu einer Beratung zum Gemeinsamen Bundesausschuss gegangen sind und uns mitgegeben wurde, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie auch Ustekinumab und labelgemäß ist, haben wir uns darauf verlassen, dass dies eher in dem Sinne das Alter von 12 bis 17 umfasst. Wir haben an dieser Stelle keine spezielle Information dazu bekommen, dass sich das gesamte neue Label ab sechs Jahre auf die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beziehen würde. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich noch mal Frau Bickel dazu.

Frau Bickel: Herzlichen Dank, dass ich noch mal nachfragen darf. Sie machen also einen mehrfachen Evidenztransfer. Sie übertragen jetzt auch noch das von den über Zwölfjährigen auf die über Sechsjährigen, wenn ich das richtig verstanden habe. Welche Rationale ergibt sich denn da? Oder wie haben Sie geprüft, ob das korrekt ist, dass Sie das machen, wenn Sie sagen, das wird eigentlich anders dosiert, nämlich in einer anderen Dosierung? Vielleicht könnten Sie mir das noch mal erläutern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Görgen.

Herr Görgen (Lilly): Vielen Dank. – An dieser Stelle würde ich gerne darauf Bezug nehmen, dass wir in der IXORA-PEDS-Studie sowie in allen erwachsenen Studienpopulationen zu Ixekizumab in der Plaque-Psoriasis immer auch nach dem Merkmal Alter als Effektmodifikator geschaut haben. Wir haben spezifisch in der IXORA-PEDS in der ITT-Population sowie in dem eingereichten Direktvergleich zu Woche 12 die Subgruppenanalysen eingereicht, um zu zeigen, dass das Merkmal Alter letztendlich keinen Effektmodifikator darstellt. Wir konnten sehen, dass die Wirksamkeit sowie die Verträglichkeit bei dem Trennwert zwölf keinen Impact, keinen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Aufgrund dieser Annahme haben wir uns daher entschlossen, unseren Evidenztransfer, den wir korrekt für 12 bis 17 Jahre für Ixekizumab eingereicht haben, auch auf die Kinder zu beziehen, die unter zwölf Jahren sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wie haben Sie es mit der Dosierung gemacht? Sie haben eben, Herr Görgen, an die 50 Kilo angeknüpft, da sind wir dann doch deutlich drunter. Das war auch ein Teil der Frage von Frau Bickel. Wie ist das adjustiert worden?

Herr Görgen (Lilly): Wenn ich Sie richtig verstehe, geht es um die unterschiedlichen Dosierungen von unter zwölf und älter als zwölf. Wir sehen aus den Mikrozensusdaten, dass die meisten Patienten ungefähr ab einem Alter von zwölf bereits die 50-Kilogramm-Marke überschreiten. Das heißt, wir konnten an dieser Stelle dadurch, dass wir uns die Patienten ab zwölf und das Gewicht ab 50 Kilogramm angeschaut haben, hier schon mal in dem Sinne unsere Rationale gut argumentieren. Es ist korrekt, die Kinder unter zwölf, meistens unter 50 Kilogramm, wurden mit der 40-mg-Dosierung im Erhaltungsjahr behandelt. Die Unterschiede an dieser Stelle konnten wir in seiner Wirksamkeit und Verträglichkeit nicht sehen. Das heißt, auch wenn die Kinder unter einem Körpergewicht von 50 Kilogramm mit der 40-mg-Dosierung behandelt wurden, gab es keine Unterschiede in der Wirksamkeit und in der Verträglichkeit von Ixekizumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt also, Sie gehen davon aus, unter 50 Kilogramm dann die von Ihnen erwähnte niedrigere Dosierung, wobei ich da korrigieren möchte, Sie sagten, die Kinder sind manchmal unter 50 Kilogramm. Ich hoffe, dass die Masse der Sechsjährigen unter 50 Kilo ist. Das ist vielleicht eine unbegründete Hoffnung. – Okay. Frau Bickel, sind wir durch oder noch eine Nachfrage?

Frau Bickel: Nein, das war es. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann habe ich jetzt Herrn Marx und Frau Biester.

Herr Dr. Marx: Ich habe auch eine Frage, die ähnlich gelagert ist wie die von Frau Bickel. Sie haben beim Evidenztransfer von der Studie IXORA-S, der Zulassungsstudie für die Erwachsenen, eine Teilpopulation gebildet. Aber die Ableitung des Zusatznutzens machen Sie nicht anhand des Vergleichs der beiden von Ihnen gebildeten Populationen von der Kinder- und Erwachsenenstudie, sondern Sie legen sozusagen unseren G-BA-Beschluss zu Ixekizumab daneben und führen die Ableitung des Zusatznutzens durch. Das ist mir nicht ganz klar geworden. Können Sie mir das Verfahren, wie Sie Ihren Zusatznutzen ableiten, genauer erläutern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marx. – Wer macht das? – Wieder Herr Görgen.

Herr Görgen (Lilly): Die Basis für den Evidenztransfer konnten wir nur gewährleisten, wenn wir wirklich die Populationen aneinander adjustierten. Dementsprechend wurde die Erwachsenenpopulation der IXORA-S geringfügig adjustiert. In die letztendliche Analyse fielen immer noch knapp 80 Prozent. Das waren, glaube ich, 78 Prozent der Erwachsenenpopulation, die noch in die Analyse eingeflossen sind. Darüber hinaus haben wir uns die Effekte angeschaut und gesehen: Durch die Adjustierung in zwei unserer Einschlusskriterien der IXORA-S, die wir in den Evidenztransfer eingeführt haben, konnten wir durch die Adjustierung in unsere Einschlusskriterien keine Veränderung sehen. Sprich: Die Effekte, für die der G-BA damals den Zusatznutzen ausgesprochen hat, haben sich in ihrer Wirkung nicht dadurch geändert, dass wir an zwei Stellen die Ein- und Ausschlusskriterien adjustiert haben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Görgen. – Herr Marx, zufrieden?

Herr Dr. Marx: Ja, das ist okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann Frau Biester.

Frau Biester: Ich will die Diskussion, ob die Krankheitsverläufe gleich sind, nicht weiter ausweiten. Ich möchte nur kurz kommentieren, dass ich die Antwort nicht nachvollziehen kann. Natürlich ist bei- des Plaque-Psoriasis. Sowohl bei den Kindern als auch bei den Erwachsenen heißt die Krankheit gleich. Die Verläufe können dennoch unterschiedlich sein, je nachdem, wann der on-set ist, so die Vermutung in der Literatur. Es ist auch das Zielmolekül von Ixekizumab insbesondere davon betroffen.

Ich habe mich aber auch wegen des Evidenztransfers gemeldet. Frau Bickel und Herr Marx haben jetzt viel von – ich möchte es als Brüche bezeichnen – beschrieben, die in Ihrem Evidenztransfer vor- handen sind, sodass aus unserer Sicht die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer des Zusatz- nutzens nicht gegeben sind. Das ist einmal genau das, was gesagt wurde, dass die Populationen erst aneinander angeglichen werden, der Zusatznutzen dann aber auf eine andere Population bezogen wird, und zwar die, die dem Beschluss des G-BA vor ein paar Jahren zugrunde lag. Gleichzeitig über- tragen Sie ihn auf alle Kinder im Anwendungsgebiet, die Sie in Ihrem Anwendungsgebiet nicht be- trachten, weil Sie die Kleineren – also unter zwölf Jahren und unter 50 Kilo – ausschließen. Dazu kommt, was noch nicht erwähnt wurde, dass der G-BA-Beschluss auf einer Datenbasis von 24 Wochen beruht, die damals zur Verfügung stand. Die Welt hat sich inzwischen weiter gedreht, und es gibt 52-Wochen-Daten. Die haben Sie für Ihren Evidenztransfer nicht herangezogen. Sie haben jetzt zwar etwas nachgeliefert, aber das arbeiten Sie überhaupt nicht auf. Es gibt in diesem Evidenz- transfer so viele Brüche, dass man diesen Schluss, den Sie machen, nicht gehen kann.

Vielleicht noch eine Anmerkung zur Effektmodifikation Alter: Es ist eine gute Idee, da hinzuschauen. Da würde ich wahrscheinlich auch als Erstes hinschauen, nur die Schwellenwerte in den Studien lie- gen so weit auseinander, oder so weit voneinander entfernt, dass man bei einer Effektmodifikation, die beim Trennwert 65 Jahre liegt, glaube ich, ganz schlecht auf Kinder schließen kann. Ich glaube, dass die Näherung in dieser Datenlage auch nicht hilft. Deshalb habe ich eigentlich keine Frage, son- dern wollte das nur einordnen, weil die Frage schon von meinen Vorrednern gestellt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Biester. – Dazu hat sich zur Replik Herr Sau- re gemeldet. – Herr Dr. Saure, bitte.

Herr Dr. Saure (Lilly): Es ging jetzt um die beiden Themen Evidenztransfer und die Thematik der Ef- fektmodifikation. Zu letzterem Thema zusammenfassend: Wir haben uns sowohl in der Erwach- senenpopulation als auch in der Kinderpopulation verschiedene Trennwerte angeschaut. Zum Bei- spiel haben wir in der Erwachsenenpopulation ab 18 Jahre und älter simultan alle Altersstufen unter- sucht. Unabhängig vom Alter sehen wir das schnelle Ansprechen von Ixekizumab und die sehr gute Wirksamkeit nach zwölf Wochen. Ähnliche Analysen haben wir für die IXORA-PEDS gemacht. Eben wurde der 12-Wochen-Schwellenwert angesprochen. Auch hier sehen wir gleichgerichtet positive Ef- fekte. Das ist im Prinzip genau das, was wir im Evidenztransfer sehen. Da sehen wir – unabhängig davon, ob wir sozusagen die zurechtgeschnittenen Populationen oder die ITT-Populationen anschau- en – überall die gleichen Effekte, die Sicherheitsbereiche überlappen, und wir können unabhängig von den Analysen, die wir eingereicht haben, sagen, dass wir immer das schnelle Ansprechen von Ixekizumab, die sehr gute Wirksamkeit und das sehr gute Sicherheitsprofil sehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Saure. – Frau Biester dazu, dann Herr Marx mit neuer Frage.

Frau Biester: Vielen Dank. – Sie haben gerade zwei Stichworte genannt, auf die ich eigentlich in meinem vorherigen Kommentar eingehen wollte. Wenn Sie von ITT-Population sprechen, möchte ich darauf hinweisen, dass Sie von der Langzeitbeobachtung sprechen, in der alle Ixekizumab bekommen haben. Hier handelt es sich nicht irgendwie um Vergleichsdaten, was man unter ITT vielleicht verstehen würde oder missverstehen kann. Wenn Sie von einer beobachteten oder nicht beobachteten Effektmodifikation in der IXORA-PEDS für den Vergleich versus Etanercept sprechen, dann sprechen Sie auch immer von den zwölf Wochen, die Sie aber selber zu Recht als zu kurz für die Beantwortung der Fragestellung in der Nutzenbewertung bezeichnen. Deshalb kann hier eine fehlende Effektmodifikation nicht helfen, um Ihre Argumentation zu stützen. – Ich bin gerade am Überlegen, jetzt habe ich den Faden verloren. Ich ziehe zurück, vielleicht fällt es mir noch ein. Aber das waren zwei Punkte, die ich relevant noch sagen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Biester. – Gibt es dazu Kommentierungsbedarf? – Ja, Herr Saure kommt zur Kommentierung und dann Herr Marx mit Frage. – Herr Saure.

Herr Dr. Saure (Lilly): Zum Evidenztransfer: Wenn wir von ITT-Population sprechen, bezeichnen wir jeweils die einzelnen Arme, die wir dargestellt haben. Aber die Arme kommen sozusagen von zwei randomisierten klinischen Studien, die in den Evidenztransfer eingeflossen sind.

Noch mal zur Thematik der Effektmodifikation: Im Prinzip sehen wir immer die gleichgerichteten positiven Effekte, unabhängig davon, ob wir die Erwachsenenpopulation oder die Kinderpopulation anschauen. Deshalb sind wir der Auffassung, dass Alter hier kein Effektmodifikator ist. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Saure. – Dann jetzt Herr Marx mit der nächsten Frage. Bitte schön, Herr Marx, GKV-SV.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – Um den Themenbereich des Evidenztransfers zu verlassen, eine Frage an den pU: Warum haben Sie versucht, den Zusatznutzen so zu belegen? Warum haben Sie keinen indirekten Vergleich gegen Adalimumab durchgeführt? Es ist eine Studie gegen Adalimumab mit ausreichender Dauer vorhanden, wo Sie einen indirekten Vergleich Ixekizumab zu Adalimumab bei Kindern hätten machen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Marx. – Wer macht das? – Herr Görden.

Herr Görden (Lilly): Die IXORA-PEDS ist eine Placebo-kontrollierte Studie mit einer Referenz an Etanercept. Placebo sowie Etanercept sind leider nur bis Woche 12 durchgeführt worden. Das heißt, der indirekte Vergleich wäre an dieser Stelle leider kein Instrument gewesen, das uns geholfen hätte, da der Brückenkomparator zu Woche 24 nicht zur Verfügung gestanden hätte. – Vielen Dank.

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

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – Aber Sie hätten einen nicht adjustierten indirekten Vergleich machen können, aber okay. Ihre Antwort ist so zur Kenntnis genommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Weitere Wortmeldungen, Fragen? – Herr Marx noch mal.

Herr Dr. Marx: Ich habe noch eine Frage zum Sicherheitsprofil. Dem EPAR habe ich entnommen, dass in der IXORA-PEDS-Studie aufgefallen ist, dass es ein höheres Auftreten von Depressionen in der Kinderpopulation als bei den Erwachsenen gegeben hat. Ich wollte fragen, ob Sie irgendwelche weitergehenden Sicherheitsmaßnahmen eingeleitet haben, um dieses Faktum zu überwachen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marx. – Wer macht das? – Herr Fotiou.

Herr Dr. Fotiou (Lilly): Eine höhere Rate an Depressionen haben wir nicht gesehen. Insgesamt waren die Raten, die wir hier sehen konnten, relativ niedrig. Unter Depression fällt nicht immer zwangsläufig eine manifeste Depression. Da kann zum Beispiel ein „schlecht gelaunt sein“ hineinkommen. Insgesamt war die Rate, die wir in den Studien beobachten konnten, sehr gering. Keiner der Patienten musste die Studie aufgrund dieser Meldung verlassen. Es ist nicht unüblich, dass gerade bei jugendlichen Patienten ein Unwohlgefühl, schlechte Laune, wie auch immer man das nennen mag, vorkommt. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Marx, beantwortet das Ihre Frage?

Herr Dr. Marx: Ich entnehme Ihrer Antwort, dass Sie das so zur Kenntnis nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. – Dann würde ich darum bitten, dass man aus Ihrer Sicht noch einmal die wesentlichen Punkte vorträgt, sofern das gewünscht ist. Ich glaube, dann müssen wir eine kleine Unterbrechung machen, weil danach einige Rheumatologen dabei sind. Wer macht das? – Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ja, Frau Kretschmer macht das wieder.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist eben so, Frau Kretschmer. Das ist das Schicksal; und das montags schon.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Das montags und das zum späten Nachmittag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Schlechte Laune ist bei Kindern nicht ungewöhnlich, haben wir eben gehört. Nur gut, dass wir immer gut gelaunt sind. – Okay, Frau Kretschmer, jetzt voller Energie.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ich fasse zusammen, was wir diskutiert haben. – Aus der Diskussion ist klar hervorgegangen: Ist der Evidenztransfer geeignet, ja oder nein? Das war die dominierende Fragestellung. Ich möchte dazu sagen, dass es nicht die Methode gibt, die richtig oder falsch ist. Deshalb haben wir versucht, mit der best möglichen Evidenz, die wir generieren konnten, die Daten zusammen zu analysieren und Ihnen vorzustellen. Der Nachteil ist: Man muss manchmal mit Krücke leben. Das haben wir diskutiert, von wegen ab zwölf Jahre, Ustekinumab-Arm gegen indirekten Vergleich. Herr Görgen hat das beantwortet, das war nicht möglich, weil 24 Wochen ... (akustisch unverständlich) hätte nicht zur Verfügung gestanden. Ein nicht adjustierter – das wissen wir auch – ist methodisch sehr schwierig nachzuweisen, ein Zusatznutzen darüber. Deshalb haben wir uns entschieden, den Evidenztransfer zu machen, wie wir ihn vorgelegt haben – mit den bestmöglichen Ansätzen, wie es auf Basis der Datenlage möglich war.

Grundsätzlich ist die Zulassung von Ixekizumab bei den Kindern eine sehr wertvolle für die Behandler; denn sie haben nun die Möglichkeit, neben den TNF-Alpha-Inhibitoren und Ustekinumab, wenn der Bedarf besteht, nämlich bei Therapieversagen oder bei nicht ausreichendem Ansprechen, auf ei-

ne weitere Therapie zu wechseln – und bedenkend, dass Etanercept und Adalimumab nur für die schwere Psoriasis bei den Kindern zugelassen ist, auch da eine deutliche Einschränkung. Deshalb: Der Behandlungshorizont, der Behandlungskorb, der zur Verfügung steht, ist durch die Ixekizumab-Zulassung deutlich erweitert. Was zeigen die Effekte, die wir im Evidenztransfer gezeigt haben? Sie zeigen tatsächlich die sehr gute Wirksamkeit von Ixekizumab. Es ist sehr viel wert, wenn die Haut wirklich erscheinungsfrei ist. Stellen Sie sich ein Kind vor, das im Vorstellungsgespräch sitzt, einen Berufswunsch hat, und wir können über die Wirksamkeit von Ixekizumab diesem Kind den Berufswunsch mit Kundenkontakt an der Rezeption in Hotels zum Beispiel ermöglichen. Dann ist das ein sehr guter Gewinn für die Kinder und auch für die Angehörigen. Die best mögliche Evidenz haben wir Ihnen gezeigt. Sie ist aus unserer Wahrnehmung heraus überzeugend. Das gepaart mit einer guten Verträglichkeit, sollte die Voraussetzung auf Ihrer Seite sein, dem Ixekizumab bei den Kindern einen Zusatznutzen anzuerkennen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Kretschmer, danke schön an alle anderen aus Ihrem Team, die die Fragen beantwortet haben. Wir können damit diese Anhörung schließen. Wir werden selbstverständlich zu wägen haben, was hier besprochen worden ist. Wir sehen uns teilweise gleich wieder. Sie, Frau Kretschmer, und Herr Görge, sind auf alle Fälle wieder dabei. Aber ich glaube, Herr Krüger und Frau Dr. Kiltz müssen sich wie wir alle für die nächste Anhörung neu einwählen. Ich würde deshalb sagen: Wir unterbrechen jetzt für zehn Minuten in der Hoffnung, dass die anderen ein paar Minuten früher sind. Dann würden wir mit Ixekizumab die zweite für die axiale SpA fortfahren. Danke schön. Ich unterbreche für zehn Minuten, und dann geht die Unterausschusssitzung weiter. – Danke.

Schluss: 15:44 Uhr