

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Secukinumab (D-577)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Januar 2021
von 11:27 Uhr bis 12:09 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Kress
Herr Dr. Wasmuth
Frau Dr. Biermann
Frau Dr. Marx

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

Herr Dr. Fotiou
Herr Görgen

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

Herr Sandner
Frau Dr. Sickold

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

Herr Dr. Häck
Herr Schmidt

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

Herr Bahr
Herr Henk

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

Herr Reichhold
Herr Guerlevik

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:27 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zum zweiten Teil von Secukinumab. Ich wünsche allen, die an der vorherigen Anhörung nicht teilgenommen haben, ein frohes neues Jahr. Es kann eigentlich nur besser werden, zumindest was die äußeren Rahmenbedingungen angeht. Wir befinden uns im §35a-Verfahren. Basis der Anhörung ist die Dosierbewertung des IQWiG vom 27. November vergangenen Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen Novartis als pharmazeutischer Unternehmer, die Deutsche Dermatologische Gesellschaft, als pharmazeutische Unternehmer Almirall Hermal, Lilly, medac, UCB und als Verbände der Bundesverband Deutscher Dermatologen und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Jetzt wieder die Anwesenheitsfeststellung: Für Novartis sind Herr Dr. Kress, Herr Dr. Wasmuth, Frau Dr. Biermann und Frau Dr. Marx anwesend. – Ja, Danke. Herrn Dr. von Kiedrowski sehe ich. Herrn Professor Augustin sehe ich auch. Herr Dr. Fotiou und Herr Görgen von Lilly sind anwesend, ebenso Herr Sandner und Frau Dr. Sickold von Almirall. Ja. Herr Dr. Häck von UCB? – Herr Häck? – Okay. Da machen wir ein Fragezeichen. Herr Schmidt von UCB, ja, Herr Bahr und Herr Henk von medac, Herr Reichhold von AbbVie auch. Herr Guerlevik von AbbVie? – Fragezeichen. Herr Dr. Rasch vom vfa ist immer noch da. Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen. Die entscheidende Frage ist: Wird die Studie angeschaut, wird sie nicht angeschaut? Ich glaube, das ist der Kern dessen, was wir jetzt besprechen müssen. Über andere Randfragen kann man diskutieren, muss man aber nicht. Wer macht das? – Herr Kress, bitte.

Herr Dr. Kress (Novartis): Danke schön, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Es geht um die zweite Anhörung heute zu Secukinumab, und zwar um das Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab sechs Jahren. Für die Indikation sind jetzt von Novartis dabei: Herr Timo Wasmuth, Frau Mona Biermann aus der Medizin und Frau Almuth Marx für Fragen zur Statistik. Die Plaque-Psoriasis – wir hatten vorher schon darüber gesprochen – ist eine entzündliche Hautkrankheit und kann auf die Gelenke übergehen. Kinder und Jugendliche leiden stark unter einer doppelten Belastung. Das sind einerseits körperlich der Juckreiz, Entzündungen und Schuppungen der Haut, und andererseits sind die entzündeten Hautstellen oft an Händen und Gesicht sichtbar. Man kann sich leicht vorstellen, wie andere Kinder darauf reagieren, und welche Stigmatisierungen und emotionalen Belastungen das für die Kinder bedeuten kann.

Die pädiatrischen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis haben daher eine stark beeinträchtigte Lebensqualität. Wirksame Behandlungen der Psoriasis im Kindes- und Jugendalter müssen daher die Symptome lindern, die Lebensqualität erhöhen, dauerhaft wirksam sein, damit sich die Kinder dauerhaft gut in ihre Umgebung und in die Gruppe Gleichaltriger integrieren können. Für diese jungen Patienten ist Secukinumab eine neue Behandlungsoption. Bei Erwachsenen sind Sicherheit und Wirksamkeit in der Indikation bereits nachgewiesen und ein Zusatznutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss anerkannt.

Häufig wird in einer solchen Situation ein Evidenztransfer von Erwachsenen auf Kinder angestrebt. Wir sind einen anderen Weg gegangen und haben in einer direktvergleichenden Studie eine Überlegenheit von Secukinumab gezeigt. Hier wurden Kinder und Jugendliche mit einer schweren Plaque-Psoriasis untersucht. Wir haben Secukinumab mit Etanercept verglichen. Etanercept deshalb, weil es damals die einzige zugelassene und in der Versorgung etablierte zweckmäßige Vergleichstherapie war. Wir haben beide Wirkstoffe in einem direkten Vergleich über 52 Wochen verglichen. Dieser lange Zeitraum war

notwendig, weil es sich bei Plaque-Psoriasis um eine chronische Erkrankung handelt und weil diese Erkrankung nach Jahreszeiten variieren kann. Das Studiendesign haben wir dem Gemeinsamen Bundesausschuss vorgestellt und es in dieser Form umgesetzt.

Im Vergleich von Secukinumab zu Etanercept haben wir eine größere Verbesserung der Hautsymptomatik mit Secukinumab gesehen. Die Verbesserung war statistisch signifikant. Das heißt, Secukinumab führt bei mehr Patienten zu fast erscheinungsfreier bzw. abgeheilter Haut. Der Unterschied zu Etanercept war signifikant, und diese Linderung ist für die Patienten sichtbar und auch spürbar.

Das IQWiG stuft die eingereichte Studie für den Nachweis des Zusatznutzens von Secukinumab gegenüber Etanercept als ungeeignet ein und hat deshalb die Daten nicht bewertet. Wir haben dazu Stellung genommen und wie vom IQWiG gefordert zusätzliche Analysen inklusive der Sensitivitätsanalysen zu Woche 24 nachgereicht. Wir würden jetzt gerne die Gelegenheit nutzen, Ihnen zu zeigen, dass diese direktvergleichende Studie einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen erbringt und freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Kress. Ich bin persönlich froh, dass überhaupt eine direktvergleichende Studie vorgelegt worden ist, denn wir wissen alle, dass wir bei einem anderen Wirkstoff nur im Wege des Evidenztransfers eine Bewertung vorgenommen haben. Meine erste Frage geht an die Kliniker, weil sie, glaube ich, den Kern berührt. Einer der zentralen Kritikpunkte war, dass abweichend von der Fachinformation hier Etanercept eingesetzt worden sei, weil es in der Studie über 52 Wochen verabreicht worden ist. Deshalb meine Frage an die Kliniker: Wie sieht das in der klinischen Praxis aus? Wird eine Therapie mit Etanercept regelhaft länger als zwölf bzw. 24 Wochen weitergeführt, und in welcher Art und Weise wird die Frage – das ist der entscheidende Punkt, der auch in der Fachinformation abgebildet ist – des Ansprechens bzw. Nichtansprechens festgestellt? Gibt es ein standardisiertes Verfahren? Das ist einer der wesentlichen Punkte für die Frage, ob man sich am Ende des Tages die Studie anschauen kann oder nicht. Vielleicht können Sie, Herr Augustin oder Herr von Kiedrowski, uns dazu einige Angaben machen. Wie sieht das in der Praxis aus? Ist nach 12 oder 24 Wochen stopp? Wie findet regelhaft vorgesehene Hopp-oder-Top-Entscheidung nach einer bestimmten Therapiedauer statt? Wer möchte? – Herr Augustin?

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Ich lasse Herrn Dr. von Kiedrowski den Vortritt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie sind so vornehm heute, der eine lässt dem anderen den Vortritt. Das ist richtig gut. – Herr von Kiedrowski, bitte schön.

Herr Dr. von Kiedrowski (DGG): Vielen Dank für das Wort. – Ich glaube, dass es tatsächlich notwendig ist, die reale Versorgung gerade von Kindern und Jugendlichen in dem Punkt noch einmal darzustellen. Das mache ich an der Stelle gerne. Natürlich gibt es eine Beurteilung hinsichtlich Wirksamkeit und Nebenwirkungen zu mehreren Zeitpunkten. Das, was aber im Label von Etanercept hier herangezogen wird, ist vielleicht historisch bedingt und hat nichts mit der Realität zu tun. Auch ein Erwachsener, erst Recht ein Kind, wo wir deutlich weniger Behandlungsoptionen überhaupt haben, wird nicht nach 24 Wochen, also nach einem halben Jahr, wo ich zum Teil erst zwischen Woche 12 und Woche 24 bei Etanercept, weil es im Ansprechen deutlich schwächer ist, entscheidende Wirksamkeit sehe, wieder abgesetzt.

Das war ganz am Anfang so, als Etanercept zur Psoriasisstherapie auf den Markt gekommen ist. Wir hatten seinerzeit bei Erwachsenen immer das Problem, dieses Absetzen nach 24 Wochen in der Realität durchzuführen. Auch bei Erwachsenen wurde damals vielleicht einmal eine Woche ausgesetzt, um

dem Label zu genügen, und danach die Therapie fortgesetzt. Wenn man heute einen Behandlungserfolg sowohl beim Erwachsenen, aber erst Recht bei der vulnerablen Gruppe von Kindern und Jugendlichen erreicht, würde man niemals – das wissen wir heute aus vielen Anhörungsverfahren – eine erfolgreiche Therapie stoppen.

Erstens. Wir haben viel zu wenige therapeutische Optionen, vor allen Dingen in dieser jetzigen Altersgruppe. Zweitens wissen wir, dass das mehrmalige An- und Absetzen mitunter zu Wirkverlusten führen kann. Also wäre in jedem Falle eine Behandlungsführung über die Woche 24 hinaus absolut indiziert. Ich wüsste kein einziges Kind oder keinen Jugendlichen, bei dem ich eine Therapie nach erfolgreicher Krankheitskontrolle zu irgendeinem Zeitpunkt abgesetzt habe, wenn es nicht einen besonderen Grund dafür gab. Nach zwölf Wochen findet wie auch zwischendurch eine Kontrolle des Ansprechens statt. Man muss immer nachjustieren, gegebenenfalls einen verzögerten Wirkeintritt mit den Eltern besprechen, wo man vielleicht mit Topika nachhilft, was nicht im Rahmen einer klinischen Studie erlaubt ist, aber in der Realität. Jetzt zu sagen, zwölf Wochen sehe ich das Kind nicht oder erst nach 24 Wochen, das wird in der Realität nicht stattfinden.

Klare Aussage: Es ist extrem schwierig für ein neues Präparat, ein Präparat zu finden, das das gleiche Label hat. Etanercept hat eigentlich auch ein Second-Line-Label. Herr Behrens hat vorhin in der Anhörung gesagt, dass es eigentlich in der Firstline-Anwendung – da können Sie die entsprechende Leitlinie studieren – für Kinder und Jugendliche kein geeignetes Präparat gibt. Auch das wäre ein Kritikpunkt an dieser Studie, was aber letztlich der Tatsache geschuldet ist, dass es so wenige therapeutische Optionen gibt. – Ich hoffe, ich habe die Frage hiermit beantworten können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr von Kiedrowski. – Herr Professor Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Ich kann das nur vollumfänglich unterstützen und will davon nichts wiederholen. Es war aus meiner Sicht alles richtig wiedergegeben. Was die Option angeht, dass man in einem ungünstigen Verlauf die Therapie aus ethischen Gründen unterbricht, so besteht die natürlich auch in einer klinischen Studie. Es wird bei jeder Studienvsiste geprüft, ob ein erkennbarer Schaden entsteht. Aber es ist in dieser Studie so gewesen, dass man nach zwölf, auch nach 24 Wochen nicht unbedingt das volle Ausmaß der Wirkung wegen des langsamen Ansprechens von Etanercept erwarten kann. Insofern ist ein Großteil der Patienten auf dem Medikament geblieben. Aber wir als Studienärzte gehen her und stoppen die Therapie, wenn wir sehen, dass wirklich ein Schaden entsteht. Insofern kann man in dieser Studie an keiner Stelle davon sprechen, dass ein ethisches oder Sicherheitsproblem bestanden hätte, so, wie sie durchgeführt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Augustin. – Fragen der Bänke? – Herr Marx, GKV-SV, bitte.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. Sie haben schon viel zum Einsatz von Etanercept, was der Komparator in der Studie war, beigetragen. Vielen Dank dafür. Meine Frage wäre: Wie ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt generell der Behandlungsstandard der Plaque-Psoriasis bei Kindern? Wir haben noch die Tatsache, dass Adalimumab zugelassen ist und auch breiter zugelassen ist. Wir haben die Tatsache, dass Etanercept nur bei schwerer Psoriasis zugelassen ist. Das wäre meine Frage an Sie: Wie definieren Sie, dass es keine Kriterien zur Feststellung des Schweregrades gibt, wie das bei Erwachsenen der Fall ist, wo wir Kriterien haben, wann wir von einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis genau sprechen können? Deshalb würde ich gern von den Klinikern wissen, nach welchen Kriterien, welche klinische Präsentation muss der Patient haben, damit Sie die Entscheidung treffen, zu welcher Behandlungsoption Sie greifen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marx. Wer möchte? – Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Herr Marx, in der Tat gibt es keine Klarheit und Einheitlichkeit über die Schweregradklassifikation, wie sie im Label hinterlegt ist. Wir haben aber eine Leitlinie, eine S2k-Leitlinie und einen Expertenkonsens. Der lautet, dass bei Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis ein besonderes Augenmerk auf deren spezielle Situation, auf die Sicherheit und eine sehr konservative Indikationsstellung nötig ist. Das im Hinterkopf habend, wird aber das Indikationsspektrum für Etanercept dasselbe sein, wie wir es auch für die anderen Biologika haben. Das heißt, aus diesem Label „schwer“ entsteht nicht etwa eine Subgruppe, die man nur herausnimmt im Gegensatz zum Beispiel zu Adalimumab, sondern generell gibt es eine Prüfung darauf, ob aufgrund des objektiven und des subjektiven Schweregrades der juvenilen Psoriasis eine Systemtherapie erforderlich ist. Dann wird geprüft, welches Präparat infrage kommt. Hineinfließen also als objektiver Schweregrad auch der PASI und damit die sichtbare schwere Situation, und es fließt hinein die Lebensqualitätseinbuße in Form des DLQI oder des CDLQI bei Kindern. Diese beiden Komponenten werden abgeprüft, und bei gegebener Indikation zur Systemtherapie ist das eine mittelschwere bis schwerere Form, die dann mit einem der zur Verfügung stehenden Systemtherapeutika behandelt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Augustin. Herr Kiedrowski, Ergänzung? – Herr von Kiedrowski, bitte.

Herr Dr. von Kiedrowski (DGG): Gerne, weil Sie gerade auf dieses Label der schweren Psoriasis hingewiesen haben. Wir haben hier tatsächlich etwas, das eigentlich nur durch die Historie erklärt werden kann. Denken Sie bitte, dass wir die gleiche Diskrepanz auch im Erwachsenenbereich haben. Auch da war lange Ciclosporin oder Methotrexat als Firstline-Indikation im Erwachsenenbereich, obwohl die Label dort die besondere Schwere und wir andere Medikamente für die mittelschwere Psoriasis zugelassen hatten. Das Label von Etanercept ist in der realen Anwendung vollkommen gleich mit den jetzt neu zugelassenen. Man muss aber sagen, dass zum Zeitpunkt dieser Studie überhaupt kein Komparator zur Verfügung stand; denn Adalimumab hat ein anderes Altersspektrum, ist schon für die Vierjährigen zugelassen, Ustekinumab war zu dem Zeitpunkt erst ab zwölf zugelassen. Das hat sich erst in der jüngsten Vergangenheit geändert. Das heißt, zum Zeitpunkt dieser Studie, die auch wir in der Dermatologie begrüßt haben, war letztlich ein identischer Komparator von der Fachinformation her nicht vorhanden, Etanercept aber zumindest im Altersspektrum gleich und die Formulierung, wie gesagt, der besonderen Schwere oder schweren Psoriasis historisch bedingt.

Ansonsten ist die Auswahl auch auf die ähnlichen Schweregradeinstufungen wie bei den Erwachsenen fokussiert. Es kommt noch hinzu, dass wir das Kriterium haben, ob durch andere Maßnahmen, gegebenenfalls durch eine topische Therapie ein Krankheitsgeschehen im Griff zu halten ist, bevor man auf eine innerliche Behandlung geht. Auch da haben wir die besondere Situation, dass in diesen Altersgruppen deutliche Einschränkungen in der Auswahl der Medikamente bestehen. Das alles ist zu berücksichtigen: die objektive Krankheitslast, die subjektive Krankheitslast und das deutlich eingeschränkte therapeutische Armamentarium.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr von Kiedrowski. – Jetzt habe ich Frau Bickel, KBV. Bitte schön.

Frau Bickel: Nur dass ich das für mich richtig verstanden habe: In der klinischen Praxis – das ist eine Frage an die Kliniker – ist es so, dass sowohl die Patienten über 24 Wochen auch mit Etanercept hinaus therapiert werden, wenn sie einmal gut angesprochen haben? Das ist die erste Frage.

Die zweite Frage ist eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Wie sah das mit Etanercept nach zwölf Wochen aus? Ist da geschaut worden, ob es – es war eine doppelblinde Studie – ein Therapieansprechen gab, ja oder nein? Was war, wenn es kein Therapieansprechen gegeben hat? Was ist in der Studie dann passiert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Erste Frage an die Kliniker, die Sie wahrscheinlich mit Ja beantworten.

Herr Dr. von Kiedrowski (DGG): Klares Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Beide?

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann pharmazeutischer Unternehmer, Woche zwölf. Was ist passiert? Wie ist das Ansprechen in irgendeiner Form angeschaut worden? Wer macht das? – Frau Dr. Biermann, bitte.

Frau Dr. Biermann (Novartis): Vielen Dank. – Frau Bickel, die Frage ist natürlich berechtigt. Wir haben in unserer Studie einen sehr hohen Sicherheits- und Qualitätsanspruch und haben das Ansprechen überprüft, da die Patienten einmal im Monat am Zentrum waren, dort vom Screen-Team gesehen wurden. Es wurde auf patientenindividuellen Entscheidungen entschieden, ob der Patient von der Therapie profitiert. Das heißt, es war zu jedem Zeitpunkt gegeben, wahrscheinlich sogar etwas häufiger als in der klinischen Praxis, da es tatsächlich einmal monatlich stattgefunden hat. – Vielen Dank.

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

Frau Bickel: Ja. Was ist passiert, wenn er nicht profitiert hat?

Frau Dr. Biermann (Novartis): Wenn der Patient nach Einschätzung des Arztes nicht von der Therapie profitierte, bestand jederzeit die Möglichkeit, die Behandlung abzubrechen oder die Studie zu verlassen. Das war bei vier Patienten im Etanercept-Arm der Fall, wo die Behandlung aufgrund von Unwirksamkeit abgebrochen wurde. Das ist in jeder klinischen Studie selbstverständlich so der Fall. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Marx mit einer Nachfrage, und dann Frau Nink, IQWiG. Herr Marx, bitte und dann Frau Nink.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – Ich hatte noch eine Frage gestellt bezüglich des Stellenwertes der verschiedenen Therapeutika, die wir haben, Ustekinumab und Adalimumab. Sie gehen in Ihren Ausführungen mehrfach auf das sehr langsame Ansprechen von Etanercept ein. Wie ist das im Vergleich zu den anderen Antikörpern, und wie ist der Stellenwert der verschiedenen Arzneistoffe in der Therapie der Kinder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marx. – Wer möchte beginnen? – Herr Professor Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Wir haben inzwischen bekanntermaßen die Auswahl zwischen mehreren Präparaten und wägen ab, ob es besonders notwendig ist, eine schnelle und hohe Wirksamkeit zu erzielen. Kommt es darauf an, eher dem Sicherheitsbedürfnis Rechnung zu tragen oder der

Erfahrung, die wir mit den Medikamenten haben? Wie ist es mit dem Applikationsintervall? Da gehen noch weitere Kriterien ein, bei denen wir nicht immer bei demselben landen. Auch die S2k-Leitlinie, die wir zur juvenilen Psoriasis verfasst haben, legt das innerhalb dieser infrage kommenden Medikamente nicht eindeutig fest. Noch heute werden Ersteinstellungen auf Etanercept gemacht, weil hier für die Behandlung von Kindern die längsten Erfahrungen bestehen. Das ist für manche Kollegen wichtig. Wir selbst setzen inzwischen, wenn vom Alter her auch im Label passend, häufig die Interleukin-17-Blocker ein, weil die Antwort schneller und die Aussicht auf hinreichendes Ansprechen höher ist. Aber ich würde nach wie vor sagen, dass alle der zugelassenen Biologika bei Psoriasis immer noch ihren Platz haben und eingesetzt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Augustin. – Ergänzungen, Herr von Kiedrowski oder okay?

Herr Dr. von Kiedrowski (DGG): Das kann ich so unterstützen. Aber es spielt je nach Ausgangsschwere eine wichtige Rolle, gerade bezogen auf das Alter, gegebenenfalls mit einem sehr schnell wirksamen Präparat bei den Kindern und Jugendlichen, die nicht unbedingt von einer Injektionstherapie, gegebenenfalls sogar im Wochenrhythmus, begeistert sind, einen Effekt zu erzielen, was dann im Prinzip für die Therapietreue eine große Wichtigkeit hat. Insofern ist es so, dass sehr individuell, je nach Schwere und Patientenprofil, auch die Eltern müssen dort mit ins Boot geholt werden, bei den immer noch nur wenigen Optionen alle in der täglichen Versorgung vorkommen. Es sind deutlich weniger Präparate und Substanzgruppen, als wir das im Erwachsenenbereich haben.

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

Frau Nink: Ich habe einen Punkt, den Frau Biermann eben schon erläutert hat, dass die Patientinnen und Patienten in der Studie regelmäßig angeschaut wurden. Natürlich ist es in jeder Studie möglich, dass die Patientinnen und Patienten die Studie abbrechen, wenn sie den Eindruck haben, dass die Situation für sie nicht gut ist. Aber das ist etwas anderes, als wenn man tatsächlich in der Studie einen Punkt definiert, an dem man sagt, nach zwölf Wochen schaue ich mir die Patientinnen und Patienten an, und dann entscheide ich, wie ich therapeutisch weitermache. Das mag nach zwölf Wochen sein, nach 16 Wochen, aber dass man so eine Art Weichenstellung in der Studie hat.

Wir sehen in der Studie, dass wir über mehrere Zeitpunkte für den PASI 75 – wir haben den PASI 75 als Ansprechen gewählt, weil er das Kriterium ist, das der pU selber in der Studie für Ansprechen gewählt hat – ungefähr ein Drittel der Patientinnen und Patienten im Etanercept-Arm haben, die kein Ansprechen nach PASI 75 haben und auch bis Woche 24 hinaus. Da wäre meine Frage an die Kliniker: Was machen Sie mit diesen Patienten, wenn Sie dauerhaft sehen, dass sie kein Ansprechen haben? Würden Sie die über ein ganzes Jahr mit dieser Therapie weiterbehandeln, oder würden Sie Alternativen in Erwägung ziehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Wer möchte? – Herr Augustin, bitte und dann Herr von Kiedrowski.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Wie gesagt, wenn wir die Therapie mit Etanercept starten, wissen wir, dass wir nach zwölf oder sogar nach 24 Wochen nicht zwingend schon das maximale Wirkungsausmaß erzielen. Darüber informieren wir und klären auf. Wenn dies gemeinsam so akzeptiert ist, dann messen wir nach Woche zwölf den Wert. Wenn dann ein PASI 50 dabei herauskommt, wird in der Erwartung eines höheren PASI-Wertes weiterbehandelt. Gleiches gilt für Woche 24. Auch jenseits von Woche 24

kann die Wirksamkeit bei denjenigen, die noch keinen PASI 75 erreicht haben, noch eintreten. Insofern gibt es nicht zwingend einen Anlass, abzusetzen. Deshalb ist die Frage: Wo steht man dann? Steht man in der Nähe von einem PASI 75-Wert und hat ihn nur nicht erreicht oder gibt es gar kein Ansprechen? Für diesen Fall, dass ein inakzeptabel geringes Ansprechen gegen Null da ist, wird man abbrechen, was offenbar in Einzelfällen auch getan wurde. In der Praxis wird man adjuvant nach Woche 24, wenn es an einzelnen Stellen nicht hinreicht, möglicherweise topisch mit behandeln. Das ist etwas, was aus naheliegenden Gründen im Studienprotokoll nicht vorgesehen war und akzeptabel ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Augustin. – Herr von Kiedrowski hat sich auch gemeldet. Dann Frau Biermann vom pU, ich vermute auch dazu. Herr von Kiedrowski, bitte.

Herr Dr. von Kiedrowski (DGG): Es ist gerade angedeutet worden: Eine PASI 75-Reduktion ist das, was wir nach Leitlinie bislang als Therapieziel haben, aber der Cut-off ist normalerweise mindestens eine PASI 50-Reduktion. Es hängt dann auch, das ist von Herrn Augustin gerade angesprochen worden, von der Akzeptanz des Patienten und der Eltern ab, ob damit eine gewisse Zufriedenheit mit der Chance, im weiteren Verlauf noch Besserung sowohl in der Monotherapie als auch durch adjuvante Therapieverfahren erzeugen zu können, besteht. Insofern ist das in klinischen Studien immer ein härterer Cut-off als in der realen Versorgung. Aber eine PASI 50-Reduktion muss zu einem adäquaten Zeitpunkt dargestellt sein, sonst würde man auf jeden Fall als Studienarzt gegebenenfalls sagen, dass eine solche Studie angebrochen wird, weil das über einen längeren Zeitraum nicht tolerabel ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt noch Frau Biermann, danach würde ich Frau Nink die Frage stellen, ob damit ihre Frage beantwortet ist, und dann wäre Frau Bickel dran. Frau Biermann, bitte.

Frau Dr. Biermann (Novartis): Vielen Dank, Herr Hecken. – Frau Nink, ich möchte hinzufügen und damit an die Kliniker, die gerade gesprochen haben, anknüpfen: Es ist so, dass man sich hier nicht nur die PASI 75-Response anschauen kann. Das wäre auch im klinischen Alltag nicht der Fall. Die Lebensqualität ist auch sehr wichtig, um eine erfolgreiche Therapie zu beurteilen. Wir haben uns die Patienten im Verlauf noch einmal angeschaut, sowohl nach Woche zwölf als auch nach Woche 24, und haben gesehen, dass die Patienten schon alle an Woche zwölf unter Berücksichtigung dieser beiden Aspekte profitiert haben. Hier lag kein inadäquates Therapieansprechen vor.

Hinzu kommt, dass sie im weiteren Verlauf, auch nach Woche 24 sehr häufig noch PASI -Verbesserungen hatten, sich das Therapieansprechen bis Woche 52 stark verbessert hat. Das ist das, was Professor Augustin gerade erwähnt hat, dass bei vielen Therapien im längeren, weiteren Verlauf ein noch Ansprechen zu beobachten ist. So war das auch bei unseren Patienten in der Studie. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Nink, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Nink: Ja, vielen Dank.

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

Frau Bickel: Ich habe noch eine Frage an die Kliniker. Der Einsatz von Etanercept ist in der Versorgungspraxis bei Kindern aber nicht ausschließlich auf Patienten beschränkt, die eine schwere Plaque-Psoriasis haben? So ist das Label. Habe ich Sie da richtig verstanden? Wie sieht das in der Praxis aus?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): In der Praxis gibt es eine Reihe von Kriterien, die nicht einheitlich der Klassifikation „schwer“ zugeordnet werden können, sondern nach einer Klassifikation auch „mittelschwer“, und dennoch wird Etanercept eingesetzt. Da gebe ich Ihnen recht. Herr von Kiedrowski hat sogenannte Upgrade-Kriterien angesprochen, nach denen auch ein PASI nicht zehn oder höher sein muss, wenn die bestehenden Läsionen unmittelbar sehr schwer sind, weil sichtbar, weil starken Nagelbefall beinhaltend. All das subsummiert sich dann unter der Indikationsstellung zur Systemtherapie. Ich würde in keiner Weise den Begriff „schwer“ hier in der Versorgungspraxis überhaupt einbringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Augustin. – Herr von Kiedrowski.

Herr Dr. von Kiedrowski (DGG): Gerade bei Kindern und Jugendlichen ist das, was hier jetzt als mittelschwer nach irgendwelchen Scores oder Kriterien angesehen ist, oft schwer, weil besondere Situationen vorliegen, weil wir auch Patienten haben, die in einer Entwicklungsphase sind, die sehr prägend ist. Insofern ist dieser Begriff „schwer“ und „mittelschwer“ dort an Einzelscores individuell zu erklären. Wie gerade gesagt, dieser Begriff „schwer“ im Label von Etanercept hat einen historischen Wert und ist eigentlich in der heutigen Zeit so nicht mehr gegeben, auch nicht im Erwachsenenalter, obwohl es dort noch ein Second-Line-Label gibt. Es sind historische Gründe, die zu diesem Wording geführt haben. Das hat aber mit der klinischen Realität und Versorgung im Moment nichts mehr zu tun.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr von Kiedrowski. – Frau Bickel, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Bickel: Ja, super. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. – Doch, Herr Marx, noch einmal.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage direkt an Herrn Dr. von Kiedrowski. In Ihrer schriftlichen Stellungnahme schreiben Sie: Viele aus der Therapie der Psoriasis bei Erwachsenen in den letzten Jahren bekannte diskutierte Paradigmen sind nicht eins zu eins auf diese Altersgruppe zu interpolieren, nicht zuletzt die Schweregradeinteilung und die bekannten Therapieziele. Ich wollte von Ihnen wissen: Heißt das, dass Sie konkret Unterschiede zwischen Kindern und Jugendlichen und Erwachsenen im Anwendungsgebiet sehen und dass es relevante Unterschiede im Krankheitsverlauf dieser Krankheit zwischen den verschiedenen Altersgruppen gibt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr von Kiedrowski.

Herr Dr. von Kiedrowski (DGG): Das eine ist, was schon mehrfach dargestellt wurde: Es sind unterschiedliche Voraussetzungen, die mir zur Verfügung stehen. Insofern stimmen diese Zuordnungen „mittelschwer“ und „schwer“ nicht immer überein. Darüber hinaus ist es die besondere Entwicklungsphase, gerade von Adoleszenten, die dort in einem Bereich sind, wo sich Persönlichkeitsmerkmale ausbilden, wo Berufsentscheidungen zu fällen sind, wo eine frühzeitige, effektive Krankheitskontrolle mit mehr Nachdruck – – Das kennen wir auch aus den Versorgungsdaten, dass wahrscheinlich im Bereich der Kinder und Jugendlichen noch ein größeres Versorgungsdefizit besteht als im Erwachsenenbereich. Insofern würde man in der realen Versorgung versuchen, alle Optionen zu ziehen, um in dieser vulnerablen Phase ein stabiles Krankheitsgeschehen hinzubekommen, weil das ein sehr prägender Zeitraum in der Entwicklung dieser Patienten ist. Das heißt nicht, dass es beim Erwachsenen nicht genauso

wichtig ist, aber es sind besondere Situationen, die sich ein Leben lang auswirken können. Das war das, was ich mit dieser Aussage versucht habe, klarzustellen.

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

Herr Dr. Marx: Ja, vielen Dank. Aber, was ich noch gern in Erfahrung bringen wollte: Gibt es auch regelhafte Unterschiede im Krankheitsverlauf zwischen Kindern und Jugendlichen und Erwachsenen, nicht nur in dieser prägenden Phase, die Sie jetzt gut beschrieben haben, sondern auch wie sich die Krankheit darstellt und im Ablauf? Es gibt Daten, die zum Beispiel belegen, dass sich die Expression von Interleukin-17 zwischen Kindern und Jugendlichen und Erwachsenen unterscheidet. Das ist das molekulare Target des Arzneistoffs, über den wir jetzt sprechen. Deshalb frage ich ganz konkret: Sehen Sie deshalb im Krankheitsverlauf und im Ansprechen regelhafte Unterschiede zwischen Kindern und Jugendlichen und Erwachsenen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marx. – Herr Augustin hat sich als erster gemeldet, dann Herr von Kiedrowski.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Es gibt, wenn man den Phänotyp nimmt, also die klinische Erscheinung der Psoriasis, Unterschiede, zumindest zwischen den jüngeren und den fast erwachsenen Kindern sowie später den Erwachsenen, weil bei Kindern häufiger ein sogenannter kleinfleckiger Typ vorkommt und bestimmte Sonderformen etwas häufiger sind. Insofern ist die Epidemiologie nicht identisch. Das haben Sie richtig gelesen. Das heißt aber nicht, dass wir nicht auch bei der juvenilen Psoriasis eine Gruppe von Patienten haben, bei denen nach dem aktuellen Schweregrad und dem zu erwartenden Verlauf die Indikation zur Biologikatherapie besteht. Diese Gruppe ist vorhanden. Wir wissen natürlich nicht, ob es unter denen nicht auch Betroffene gibt, die zwar momentan einen hohen Schweregrad haben, aber vielleicht in zehn, 20, 30 Jahren im natürlichen Verlauf keine Erscheinungen an der Haut mehr haben. Das dürfte es unter den Kindern geben. Aber wir haben keine Prädiktoren, und wir müssen in dem Moment versorgen, in dem die Belastung da ist und können das nicht aussitzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Augustin. – Herr von Kiedrowski, Ergänzungen?

Herr Dr. von Kiedrowski (DGG): Das kann ich nur so bestätigen. Wenn wir das vorher sagen könnten, vielleicht so ähnlich wie bei der atopischen Dermatitis, wo wir im Kinder- und Jugendalter andere Prävalenzen haben als später im Erwachsenenalter, wo sich bei einem Teil der Patienten das Krankheitsgeschehen nicht so foudroyant weiterentwickelt – – Wenn wir das bei der Psoriasis auch so sagen könnten, wäre das schön. Dann würde man da gegebenenfalls im therapeutischen Kontext entsprechend agieren. Das haben wir aber nicht. Ich sehe an sich, außer dass sich der Phänotyp ein wenig verändert, ansonsten die gleichen Probleme wie beim Erwachsenen. Wir wissen auch, dass in diesem Alter schon Komorbidität eine große Rolle spielen kann. Damit wäre für mich eine effektive Kontrolle des Entzündungsgeschehens auch im Hinblick auf die sich entwickelnden Begleiterkrankungen wichtig. Da kann man den weiteren Verlauf nicht abwarten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Antwort. – Ich habe keine weiteren Fragen mehr. Herr Kress, wollen Sie noch einmal zusammenfassen? Danach gehen wir in die dritte Anhörung.

Herr Dr. Kress (Novartis): Das mache ich gern. – Ich hoffe, wir konnten zeigen, dass die Studie für die Nutzenbewertung geeignet ist. Dafür gibt es aus unserer Sicht drei Gründe: Einmal ist die

zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformationen umgesetzt worden, das heißt nicht widersprechend gegen die Fachinformation. Zweitens. Die Patienten wurden sogar monatlich auf das Ansprechen hin beobachtet, und entsprechend wurde in der Studie reagiert. Drittens ist bei einer chronischen Erkrankung eine längere Studiendauer von 52 Wochen angemessen. Speziell in diesem Fall können dadurch die jahreszeitlichen Schwankungen berücksichtigt werden.

In der Gesamtschau zeigen die Daten die Überlegenheit von Secukinumab gegenüber Etanercept über alle Dosierungen und über die gesamte Zeit, also zu Woche zwölf, 24 und 52. Ich hoffe, wir konnten deutlich machen, weshalb daher in der gesamten Population der Kinder und Jugendlichen mit mittel-schwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ein Zusatznutzen besteht. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kress. Herzlichen Dank insbesondere an unsere beiden klinischen Experten dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das selbstverständlich zu wägen haben, was in der letzten dreiviertel Stunde besprochen worden ist. Damit ist diese Anhörung geschlossen. Ich bedanke mich bei allen, die uns jetzt verlassen werden. Wir machen in zwei Minuten weiter. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:09 Uhr