

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

## **hier: Wirkstoff Filgotinib (D-590)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 22. Februar 2021  
von 10:02 Uhr bis 11:15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Herr Kandlbinder  
Herr Dr. Orzechowski  
Herr Poker  
Frau Dr. Prasad

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

Frau Mielke

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

Frau Veit  
Frau Finkes

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

Frau Süß  
Frau Maurer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Luig  
Frau Dr. Bayer

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

Frau Dr. Nau  
Herr Dr. Kumke

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Popfinger  
Frau Hohmann

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

Herr Dr. Götz  
Frau Leitwein

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Galapagos Biopharma Germany GmbH:**

Frau Dr. Gurrath  
Herr Dr. Batra

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

Herr Bahr  
Frau Posnanski

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh):**

Herr Prof. Dr. Krüger

Angemeldete Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Niebling  
Herr Dr. Wille

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:  
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:02 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich hoffe, Sie verstehen mich jetzt alle nach dem vierten Versuch. Aber es ist Montagmorgen, und da hat man mit Schwierigkeiten zu kämpfen. Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, Anhörungen im Stellungnahmeverfahren, hier Filgotinib zur Behandlung der mittelschweren bis schweren rheumatoiden Arthritis, zum einen Monotherapie oder Kombination mit Methotrexat. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Januar 2021, zu der Stellungnahmen abgegeben haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Gilead Sciences GmbH, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, dann weitere pharmazeutische Unternehmer: Janssen-Cilag GmbH, Novartis Pharma GmbH, Lilly Deutschland GmbH, Roche Pharma AG, UCB Pharma GmbH, Bristol Myers Squibb GmbH & Co., AbbVie Deutschland GmbH & Co., Galapagos Biopharma Germany GmbH, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Da wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen, muss ich für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für Gilead Sciences müssten da sein Herr Kandlbinder, Herr Dr. Orzechowski, Herr Poker und Frau Dr. Prasad, von den Experten müssten da sein: Herr Professor Krüger von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, Herr Professor Dr. Niebling von der AkdÄ – er hat Internetprobleme, dann warten wir – und Herr Dr. Wille von der AkdÄ, Herr Dr. Rasch vom vfa, Frau Mielke von Janssen, Frau Veit und Frau Finkes von Novartis, Frau Süß und Frau Maurer von Lilly, Frau Dr. Luig und Frau Dr. Bayer von Roche, Frau Dr. Nau und Herr Dr. Kumke von UCB; Herr Kumke ist drin, aber ich mache mal ein Fragezeichen; Frau Popfinger und Frau Hohmann von Bristol, Herr Dr. Götz und Frau Leitwein von AbbVie, Frau Dr. Gurrat und Herr Dr. Batra von Galapagos Biopharma, Herr Bahr und Frau Posnanski von Medac. – Ist noch jemand dabei, der nicht aufgerufen wurde? – Wer war das? Herr Professor Niebling, sind Sie dabei? – Herr Niebling schrieb, dass die Verbindung bei ihm schlecht ist. Dann hoffen wir, dass wir ihn gleich hereinbekommen.

**Herr Dr. Kumke (UCB Pharma GmbH):** Herr Kumke ist auch da, ich hatte ein technisches Problem.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, dann können wir Sie auch abhaken. Sie waren noch mit Fragezeichen. – Wir achten darauf, ob sich Herr Niebling noch meldet. – Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der IQWiG-Nutzenbewertung einzugehen. Dann werden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das? Herr Kandlbinder? – Sie haben das Wort.

**Herr Kandlbinder (Gilead Sciences):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir möchten heute gern zu dem Wirkstoff Filgotinib Stellung nehmen; das ist ein neuer JAK-Inhibitor in der rheumatoiden Arthritis. Bevor wir starten, werde ich ganz kurz das Team vorstellen. Jetzt würde man sagen links oder rechts neben mir, das kann ich am Bildschirm leider nicht erkennen. Frau Dr. Prasad leitet bei Gilead Sciences den Bereich Inflammation im Bereich Market Access, und sie verantwortet auch das Nutzendossier für Filgotinib. Herr Dr. Orzechowski ist Medizinischer Direktor Inflammation bei Gilead Sciences und hat das Nutzendossier medizinisch betreut. Herr Poker leitet den Bereich Value und Market Access bei der Firma Galapagos Biopharma Deutschland. Die beiden Firmen vertreiben das Produkt Filgotinib gemeinsam in Deutschland. Mein Name ist Johannes Kandlbinder, und ich leite den Bereich Market Access bei Gilead Sciences.

Erst einmal ein paar Worte zur Erkrankung: Man kann allgemein feststellen, dass der medizinische Bedarf in der rheumatoiden Arthritis immer noch nicht perfekt gedeckt ist. Die rheumatoide Arthritis ist

eine chronische, nicht heilbare Erkrankung. Trotz großer therapeutischer Fortschritte wird das therapeutische Ziel, nämlich möglichst eine rasche und anhaltende klinische Remission zu erreichen – und das alles bei geringer Krankheitsaktivität – bei vielen Patienten weiterhin nicht optimal erreicht. Genau bei diesen Patienten muss die Behandlung entweder auf einen anderen Wirkmechanismus eskaliert oder innerhalb derselben Substanzklasse gewechselt werden. Von daher besteht kontinuierlich Bedarf an neuen therapeutischen Alternativen mit guter Wirksamkeit auf die Krankheitsaktivität. Das Fortschreiten der Gelenkschädigung soll schließlich aufgehalten werden und das hoffentlich bei einem akzeptablen Sicherheitsprofil. – Das als Grundeinstieg in die Erkrankung.

Nun zum Wirkstoff Filgotinib, der eine neue Behandlungsoption darstellt: Diese orale neue Option als Januskinase-1-Inhibitor Filgotinib mit dem Markennamen Jyseleca adressiert weiterhin diesen bestehenden therapeutischen Bedarf und kann entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden. Filgotinib ist zugelassen für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. In der für die Nutzenbewertung relevanten FINCH1-Studie konnte für Filgotinib bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Methotrexat ein therapeutischer Vorteil gegenüber dem Therapiestandard Adalimumab gezeigt werden. Der Vorteil zeigt sich in den 52-Wochen-Daten für den Endpunkt klinische Remission und niedrige Krankheitsaktivität. Auch in den beiden anderen Phase-III-Studien, die nicht Teil dieser Nutzenbewertung sind, erwies sich Filgotinib als wirksam und verträglich, zum Beispiel in der FINCH2 – das ist eine Studie nach mehrfachem Biologika-Versagen – und in der FINCH3 als Monotherapie bei MTX-naiven Patienten. In der offenen Phase-II-Langzeitfortsetzungsstudie DARWIN3 wurde bei Filgotinib mit einer Dosierung von 200 mg als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat-Basistherapie über einen dreijährigen Beobachtungszeitraum ein anhaltendes Ansprechen beobachtet.

In der für die Nutzenbewertung relevanten Population bei Erwachsenen, für die eine erstmalige Therapie mit dDMARDs bzw. tsDMARDs angezeigt ist, leitet das IQWiG auf Basis von FINCH1 einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Filgotinib in Kombination mit Methotrexat ab. Unserer Auffassung nach ist die Aussagesicherheit an dieser Stelle jedoch höher, daher halten wir die Ableitung eines Hinweises auf einen Zusatznutzen für gerechtfertigt. Die vom IQWiG beschriebenen Limitationen von FINCH1 in der Behandlung von Patienten mit Hydroxychloroquin als Begleitmedikation, von über 75-Jährigen und von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion haben unseres Erachtens keinen Einfluss auf die Aussagekraft der Ergebnisse für die Ableitung eines Zusatznutzens. Das wird auch durch ergänzende Analysen zur Remission, zur niedrigen Krankheitsaktivität und Sicherheit bestätigt, die wir in Adressierung der Kritikpunkte des IQWiG durchgeführt und in unsere Stellungnahme aufgenommen haben.

Wie in unserer Stellungnahme bereits angekündigt, haben wir zwischenzeitlich zusätzliche Analysen für weitere Endpunkte erhalten, die uns für die Stellungnahme zwar noch nicht vorlagen, die aber jetzt, wenn von Ihnen gewünscht, eingereicht werden könnten. Sie waren als solches nicht nutzenbewertungsrelevant, aber sie zeigen ein gutes Gesamtbild zum Wirkstoff. Wie für die in FINCH1 untersuchte Population können wir auch für weitere Morbiditätsendpunkte durchweg positive Behandlungseffekte aufzeigen. Beim HAQ-DI konnte zusätzlich eine statistische Signifikanz gezeigt werden. Bei der Lebensqualität und allen Sicherheitsendpunkten zeigen sich weiterhin keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt sehen wir in der vom IQWiG definierten Population einen geringen Zusatznutzen für das Erreichen der Therapieziele Remission und niedrige Krankheitsaktivität sowie für die Funktionalität bei vergleichbar guter Lebensqualität und Sicherheit. Deshalb sind wir davon überzeugt, dass die Ergebnisse der dem Nutzendossier zugrunde liegenden Studie FINCH1 auch für die vom IQWiG definierte

Patientenpopulation Bestand haben, wie unsere ergänzenden Analysen gezeigt haben. – Damit wäre ich schon mit der Einleitung zu Ende. Wir freuen uns jetzt auf die weitere Diskussion. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Kandlbinder. – Ich frage jetzt noch einmal: Ist Herr Professor Niebling mittlerweile wieder zugeschaltet? – Nein, ist er nicht.

**Herr Prof. Dr. Niebling (AkdÄ):** Herr Hecken, ich bin dabei, guten Morgen!

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wunderbar, Herr Professor Niebling, Sie waren nämlich der Einzige, der Probleme hatte. Dann haben wir Sie dabei. – Dann würde ich die Fragerunde eröffnen. Wer möchte sich zu Wort melden? – Frau Biester, IQWiG, bitte schön.

**Frau Biester:** Vielen Dank an den pU für die Ausführungen und die Aufklärung in Ihrer Stellungnahme, dass die Gesamtpopulation aus der Studie herangezogen werden kann. Dazu hatten wir offene Fragen. Das haben Sie gerade ausgeführt, und die sind geklärt. – Allerdings haben Sie sich jetzt nicht dazu geäußert, dass es noch einen weiteren Punkt gab. In der Stellungnahme haben Sie ausgeführt, dass für den Endpunkt Remission auch die Unsicherheit aufgehoben sei, die wir da gesehen haben. Da ging es darum, dass in der Studie wegen Abbruch der Studienmedikation die Ausfallrate relativ hoch war und wir auf hohes Verzerrungspotenzial gegangen sind, weil nur ein kleiner Anteil der Patienten wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen hat. Das wird durch Ihre Stellungnahme im Endeffekt bestätigt. Ich habe an der Stelle allerdings eine Frage, weil wir in Ihren Unterlagen gesehen haben, dass die Patienten trotz des Abbruchs weiter beobachtet wurden, Sie die Auswertung dennoch so vorgenommen haben, dass Sie die Werte, die Sie nach Abbruch der Studienmedikation erhoben haben, nicht einbezogen haben. Das haben sie auch in der Stellungnahme nicht adressiert. Da möchte ich nachfragen, weil es eigentlich wünschenswert ist, dass diese Nachbeobachtung stattfindet, was Sie in der Studie gemacht, das jetzt aber nicht nachgeliefert haben. Könnten Sie dazu vielleicht etwas sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Biester. Wer möchte vom pU dazu? – Herr Dr. Orzechowski.

**Herr Dr. Orzechowski (Gilead Sciences):** Ich weiß nicht genau, Frau Biester, welchen Punkt Sie jetzt adressieren, aber ich ergänze zunächst einmal, dass wir die Patienten in eine offene Nachbeobachtung aufgenommen haben, die den Endpunkt der Woche 52 erreicht haben. Diese Patienten werden dort seit einigen Jahren nachbeobachtet und die Daten erhoben. Das gilt sowohl für das DARWIN-Programm als auch für die FINCH-Studien; Abschluss 2023 bzw. 2025.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Biester, das beantwortet Ihre Frage nicht.

**Frau Biester:** Nein. Darf ich vielleicht ganz kurz noch mal? Vielleicht kann ich das noch einmal ausführen, wenn ich unklar geblieben bin. – Es geht darum, dass die Patienten in ihrer Randomisierung weiter beobachtet wurden, auch wenn sie die Studienmedikation abgebrochen haben. Das haben Sie unserem Verständnis nach in Ihrer Studie gemacht, bevor nach Woche 52 in diese offene Extension gegangen wurde. Diese Auswertung hätten wir eigentlich erwartet, weil das genau die Auswertung ist, die man für den randomisierten Vergleich haben möchte.

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

**Herr Dr. Orzechowski (Gilead Sciences):** Sie meinen nicht den Punkt, dass wir die Studienabbrecher als Non-Responder inputiert haben für die Analyse? Das wurde gemacht und sowohl bezogen auf die

Studienpopulation FINCH1 vorgelegt als auch im Nachgang im Rahmen der schriftlichen Stellungnahmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Biester.

**Frau Biester:** Genau, damit hängt das zusammen. Sie haben die dann auf Non-Responder gesetzt, obwohl Sie unserem Verständnis nach die Patienten nachbeobachtet haben und eine Ersetzungsmethode nicht nötig gewesen wäre. Diese Ersetzungsmethode ist nur eine Krücke, wenn man die Patienten nicht mehr nachbeobachtet hat. Wir haben das aber so verstanden, dass Sie in der Studie die Patienten nachbeobachtet haben und damit eine Ersetzungsmethode unter irgendwelchen Annahmen nicht notwendig gewesen wäre. Aber vielleicht haben wir das auch falsch verstanden.

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

**Herr Dr. Orzechowski (Gilead Sciences):** Ich würde gerne Frau Dr. Prasad fragen. Kannst Du die Frage einordnen bzw. beantworten?

**Frau Dr. Prasad (Gilead Sciences):** Ich würde gerne einmal nachschauen, ob die Daten tatsächlich vorliegen. Aber wahrscheinlich liegen die Daten nicht vor, und daher mussten diese Ersatzstrategien verwendet werden. Die sind in der Gesamtbewertung nicht dabei.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen, bitte. – Ich habe Herrn Dr. Wille von der AkdÄ, der sich meldet. Bitte schön, Herr Dr. Wille.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Von unserer Seite ist gerade bezüglich dieser Remission doch eine ziemliche Unsicherheit geblieben, da dieser Befund, der vom Ausmaß her nur sehr gering war, marginal war, aber in einer Auswertung statistisch signifikant. Offenbar – wir wissen nicht, ob noch weitere Untersuchungen oder weitere Berechnungen eingereicht worden sind, die kennen wir nicht – war das für uns nicht ausreichend, da dieser Befund mit den verschiedenen Sensitivitätsanalysen nicht stabil war, gerade in der klinischen Remissionsrate. Es hat uns sehr im Unsicheren gelassen, dass so eine Änderung an sich nicht mehr als geringfügig ist, die dann möglicherweise zu verzeichnen ist.

Vielleicht noch zu einem anderen Punkt, zu diesem druckschmerzhaften Gelenken und geschwollenen Gelenken, die vom IQWiG auch als signifikant befunden und kritisch gesehen worden sind. Wir würden das auch so verstehen. Ich kann es, offen gesagt, nicht ganz nachvollziehen, wie das signifikant sein kann, wenn die Änderung in beiden Gruppen, zum Beispiel bei den – ich glaube, das waren die druckschmerzhaften Gelenke – in beiden Gruppen jeweils im Mittel 10 waren und dann für die geschwollenen Gelenke einmal 13 und einmal 12, wie da eine Signifikanz herauskommen kann. Das mag an den speziellen Berechnungsmethoden liegen.

Was uns aber auch irritiert hat, ist, dass in diese Berechnungen vom pU nicht alle Patienten eingegangen sind, und zwar nur 400 von den 475 in der Verumgruppe, also in der Filgotinib-Gruppe, und nur 265 von 325 in der Adalimumab-Gruppe, während in der Originalpublikation, die seit Januar vorliegt, im Grunde für alle Patientendaten vorliegen, zumindest für den DAS, Disease activity Score, in den dieser Gelenkbefall der 28 Gelenke eingeht. Das ist eine Diskrepanz zu dem Punkt, der für diesen Zusatznutzen ein zweiter Endpunkt ist, der nach Aussage vom pU für den Zusatznutzen herhält. Bei beiden Endpunkten haben wir eine zu große Unsicherheit und sehen eigentlich nicht, dass da im Sinne der Arzneimittel-Nutzenverordnung ein Zusatznutzen zumindest mehr als geringfügig ist. Das ist im

Grunde der Hauptpunkt, dass wir eigentlich keinen Zusatznutzen als ausreichend belegt ansehen; um das zumindest von der Nutzenseite zu sagen. Zu der Schadenseite kommen wir vielleicht später noch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wille. – Vom pharmazeutischen Unternehmer Replik darauf? – Herr Dr. Orzechowski, bitte schön.

**Herr Dr. Orzechowski (Gilead Sciences):** Herr Dr. Wille, das war eine sehr komplexe Frage. Ich versuche, sie einmal Schritt für Schritt zu adressieren. Wenn irgendetwas offenbleibt, gibt es vielleicht noch jemanden aus dem Gilead-Team, der unterstützt. Zunächst einmal zu dem Remissionsendpunkt: Wir haben für die FINCH1-Studienpopulation, aber auch für die gemäß IQWiG definierte Population für den CDAI signifikante Unterschiede zum aktiven Komparator zeigen können. Der CDAI ist vielleicht der derzeit wichtigste Endpunkt, um Remissionen zu messen, weil der CDAI auch den Punkt der Beeinflussung durch den CAP, was in der Diskussion ist, dass das zuletzt eine sehr große Rolle gespielt hat, umgeht, und hier neben dem Gelenkstatus, basierend auf dem 28 Gelenkstatus, auch weitere relevante Punkte adressiert, die in diesen Score eingehen. Wir haben in beiden Populationen signifikante Unterschiede zeigen können.

Sie haben recht, das ist für den SDAI nicht gezeigt worden, da gab es in beiden Auswertungen zwar gleich gerichtete numerische Trends, aber keine statistische Signifikanz. Wir konnten bei der Booleschen Remission, die als das strengste System zur Beurteilung einer Remission gilt und nach meinem Wissen klinisch kaum angewandt wird, nur in der Population der FINCH1-Studienteilnehmer einen signifikanten Effekt zeigen, der dann bei der Auswertung der gemäß IQWiG-Methodik knapp verlorengegangen ist. Aber wir sprechen, wie gesagt, über gleichgerichtete Effekte für alle drei Remissionskriterien, und der Zähler ist dabei konsistent signifikant unterschiedlich. Das gilt auch und in diesem Fall nahezu vollständig für die Bewertung der niedrigen Krankheitsaktivität. Es ist unstrittig, dass die Remission das Therapieziel schlechthin darstellt, aber es ist auch so, dass je nach individueller Situation eine Remission nicht oder nur schwer erreichbar ist, weil das in einem Therapieziel auch die geringe Krankheitsaktivität sein kann. Da haben wir in der Nachberechnung der geringen Krankheitsaktivität, basierend auf den IQWiG-Kriterien, für alle drei Scores CDAI, SDAI und DAS-28 – der Boole ist nicht definiert – einen signifikanten bis hochsignifikanten Unterschied zu Adalimumab als aktive Vergleichstherapie nachweisen können. Das ist der erste Teil. Wir sehen in der gesamtheitlichen Betrachtung von Remission und da vor allen Dingen unter Berücksichtigung des CDAI und der niedrigen Krankheitsaktivität als bedeutendem Therapieziel durchaus, dass wir zeigen konnten, dass Filgotinib gegenüber Adalimumab einen Vorteil aufweist.

Der zweite Punkt ist insofern komplizierter, als dass wir – Sie haben auf die Zahl der Veränderungen der befallenen sprich: der druckschmerzhaften oder geschwollenen Gelenke abgehoben – jetzt eine Art von Inkonsistenz zu den Composite Scores sehen. Das kann ich jetzt bis ins Letzte nicht auflösen. Die Zahl der Gelenke geht in die Composite Scores ein, aber in dem Fall nur als zwei Komponenten dieser Scores. Das erklärt wahrscheinlich auch, warum sich ein statistisch signifikanter Unterschied beim CDAI nicht zwingend in der Anzahl der druckschmerzhaften oder geschwollenen Gelenke niederschlägt, weil weitere Komponenten in den CDAI hineinspielen. Die statistische Beurteilung und Wertung dieses sehr kleinen Unterschiedes bezüglich der geschwollenen bzw. druckschmerzhaften Gelenke – da war der Unterschied, glaube ich, bei einem – und dann mit Konfidenzintervall aus Sicht des IQWiG nicht mehr statistisch darstellbar. Das kann ich jetzt tatsächlich im Detail nicht kommentieren; es ist so, wie es gemessen wurde. Die Zahl der druckschmerzhaften bzw. geschwollenen Gelenke war auch nicht sekundärer Endpunkt in der Studie, das muss man dazu sagen. Die Studie war auf ACR-20-



Response zu Woche 12 gepowert. Da geht die Zahl der Gelenke auch mit ein in die ACR-20. Das ist keine Frage, aber am Ende war die Power der Studie auf einen ganz anderen Endpunkt ausgelegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Orzechowski. – Ich frage Herrn Wille: Ist das okay? Dann würde ich mit Frau Witt und Frau Bickel weitermachen. Aber zunächst Herr Wille, bitte.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Aber diese Diskrepanz der ausgewerteten druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke zu den Zahlen, die in der Originalpublikation im Januar besteht, das ist mir noch nicht ganz klar. Zum anderen: Die druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke waren zwar nicht der primäre Endpunkt, wie Sie aber dargestellt haben, der ACR-20 war der primäre Endpunkt, auf den die Studie gepowert war, und der war auch nicht signifikant. Also, es bleibt im Grunde für uns die Situation, dass wir nicht so richtig verstehen können, ob mit den uns vorgelegten Daten ein relevanter Zusatznutzen wirklich nachweisbar ist. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wille. – Möchten sie noch einmal ergänzen, Herr Orzechowski? – Offenbar nicht.

**Frau Dr. Witt:** Ich glaube, seine Verbindung ist nicht da.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann machen wir weiter. – Dann würde ich Frau Witt und Frau Bickel bitten, und danach gehen wir gleich noch mal zu Herrn Orzechowski. – Frau Witt, GKV-SV, bitte.

**Frau Dr. Witt:** Vielen Dank. – Ah, er ist wieder da, okay. Oder? – Ich hätte noch zwei größere Fragen an den pU, zum einen zum Studiendesign, und die andere betrifft das Sicherheitsprofil. Er ist wieder da, okay. – Also noch mal zum Studiendesign: Es waren während der Studie FINCH1 zu definierten Zeitpunkten Therapieanpassungen nach lokalem Behandlungsstandard vorgesehen, wenn die Patienten dieses ACR-20-Response-Kriterium nicht erreicht haben. Könnten Sie einmal ausführen, worauf Sie die ACR-20-Response bezogen haben und was genau unter lokalen Behandlungsstandards zu verstehen ist? Also konkret: Was wurde bei den Therapieanpassungen gemacht? Wie viele Patienten hat es betroffen? Und was noch viel wichtiger ist: Wie sind Sie in den Auswertungen damit umgegangen? Mir ist noch immer nicht ganz klar, was Sie in der Hauptanalyse damit gemacht haben.

Der zweite große Komplex zum Sicherheitsprofil wäre: Die FDA hat uns unseres Wissens Filgotinib aufgrund von Sicherheitsbedenken hinsichtlich des Risikos der Fertilitätstoxizität bei Männern nicht zugelassen. Die EMA hat die Zulassung an bestimmte Auflagen geknüpft. Das sind die MANTA- und MANTA-RAY-Studien. Könnten Sie uns erläutern, ob es hinsichtlich der Fertilitätstoxizität eine medizinische Rationale gibt? Was sind die klinischen Auswirkungen? Gibt es schon Ergebnisse dieser MANTA-Studien? Wenn ja, wie viele Patienten mit rheumatoider Arthritis waren da drin? – Das war jetzt sehr viel. Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Frau Witt. – Wir fangen mit dem pU an, und dann würden wir das noch an die Experten zurückspielen, vielleicht Herrn Krüger, Herrn Niebling, Herrn Wille. – Bitte schön, wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Orzechowski.

**Herr Dr. Orzechowski (Gilead Sciences):** Ich übernehme zumindest die Beantwortung der zwei Fragen von Frau Witt. – Zunächst einmal: Es ist nicht ganz korrekt, dass das Nichterreichen des ACR-20-Kriteriums als Non-Response zu Woche 14 gewertet und dann zur Überführung der Patienten in die Standard-of-Care-Gruppe führte. Das war ein Kriterium, das sich allein an 20 Prozent der befallenen Gelenke orientierte. Das heißt, die anderen Komponenten des ACR-20, die für die primäre Endpunktbestimmung zu Woche 12 eingerechnet werden, spielten bei der Feststellung eines ungenügenden

Ansprechens mit Wechsel in Standard of Care keine Rolle. Das ist ein kleiner, aber nicht ganz unbedeutender Unterschied. Tatsächlich ist es so: Das betraf das, was dann als Lack of efficacy in dem Patientenflussdiagramm zum Beispiel in der Publikation, die im Januar herausgekommen ist, ablesbar ist, dass in der Filgotinib-Gruppe bei 6,1 Prozent der Patienten ein Lack of efficacy festgestellt wurde, was dann zum Abbruch führte, und bei 4,3 Prozent der Patienten mit Adalimumab. Es handelte sich hier um niedrige einprozentige Zahlen von Patienten, die dieses Kriterium für die Herausnahme aus der Studie und Weiterbehandlung nach Standard of Care erfüllt haben.

Zu der Frage, was genau mit den Patienten passiert ist, die dann nicht mehr studienprotokollgemäß behandelt wurden, sondern Standard of Care zugeführt wurden, kann ich nichts Genaues sagen. Das liegt daran, dass die Studie, ich glaube, in 100 Zentren in einer zweistelligen Anzahl von Ländern weltweit durchgeführt wurde. Das heißt, es gelten dann die Standards in den jeweiligen Ländern, in denen die Studienzentren waren. Diese waren beispielsweise in verschiedenen osteuropäischen oder auch in mittelamerikanischen Ländern, wo mir die Standards für Behandlungen im Detail nicht bekannt sind. Die Zahl der deutschen Patienten, die zum Beispiel mit einem Biologikum weiterbehandelt worden wäre, ist in der FINCH1 relativ klein gewesen. Also für das Gros der Patienten kann ich die Frage nicht beantworten.

Der zweite Komplex betrifft das Thema männliche Fertilität. Das nehmen wir sehr ernst. Das ist eine Beobachtung in Tiermodellen, in präklinischen Modellen, und liegt diesen beiden MANTA-Studien zugrunde, die von der FDA beauftragt wurden. Was hat man im Tiermodell beobachtet? Man hat in verschiedenen Säugerspezies, konkret bei Hund und Ratte, bei supratherapeutischen Dosen sowohl in histologische als auch funktionelle Veränderungen in der Spermienqualität und auch testikuläre Schäden bei hohen Dosen festgestellt. Die Behandlungsexpositionsdauer bei der empfindlicheren Spezies, beim Hund, betrug in einem Fall 13 bei 39 Wochen. Es wurde relativ lange therapiert. Die Ratten wurden 26 Wochen exponiert. Man hat zeigen können, dass bei sehr hohen Dosen, also etwa das Sieben- bis Neunfache der Äquivalenzdosen beim Menschen, beim Hund diese Veränderungen nur partiell reversibel waren. Bei geringeren Dosen waren die Veränderungen voll reversibel, bei sehr hohen Dosen über längere Zeiträume nur partiell reversibel.

Das hat dazu geführt, dass die für uns maßgebliche europäische Zulassungsbehörde darauf bestanden hat, dass an einigen Stellen in der Fachinformation, nämlich in Punkt 4.4.6 und 5.3, auf diesen Punkt eingegangen wird mit der Aufforderung an die Rheumatologen und Rheumatologinnen, männliche Patienten auf diesen Befund hinzuweisen und die Anwendung von Filgotinib unter Abwägung von Nutzen und Risiko mit den Männern zu besprechen. Also, wir haben hier sozusagen an drei Stellen entsprechende risikominimierende Maßnahmen. Es ist eine vorübergehende Maßnahme, weil die EMA auch die Daten aus den beiden noch laufenden MANTA-Studien bewerten möchte. Die Studien sind noch nicht abgeschlossen. Es ist aber mit der EMA vereinbart, dass bis Ende Juni eine Auswertung der entblindeten vorliegenden Daten der EMA vorgelegt wird, um dann zu entscheiden, ob die risikominimierenden Maßnahmen ausreichend sind oder aufgrund der Ergebnisse, die absolut offen sind, die ich auch nicht kenne, entsprechend angepasst werden müssen.

Die letzte Frage von Ihnen war die Zahl der Patienten, die beobachtet wurden, in den beiden MANTA-Studien, MANTA bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und die MANTA-RAY bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Insgesamt wurden in beide Studien etwa 250 Patienten eingeschlossen. Das verteilt sich etwa eins zu eins auf die beiden Teilstudien. Die werden sowohl separat als auch gepoolt ausgewertet, um die Datensicherheit für diese Studien zu erhöhen. Also, derzeit können wir zu den Ergebnissen beim Menschen noch nichts sagen. Es gibt entsprechende risikominimierende Maßnahmen in der Fachinformation, und Ende Juni wird sich die EMA die Daten anschauen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Orzechowski. – Insbesondere wegen der Nebenwirkungen, wegen der Fertilitätsrisiken vielleicht noch die ergänzende Frage an die Kliniker: Wie schätzen Sie hier das Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu den bereits zugelassenen JAK-Inhibitoren der rheumatoiden Arthritis ein? Anknüpfend daran würde ich Frau Witt fragen, ob die Frage beantwortet ist. Vielleicht beginnen wir mit Herrn Krüger, dann Herr Niebling, Herr Wille. – Herr Krüger, bitte.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh):** Über dieses spezielle Problem ist gerade ausführlich gesprochen worden. Natürlich ist es so, dass wir in der alltäglichen Anwendung auf diese in der Fachinformation und im Übrigen auch in unseren DGRh-Therapieblättern festgehaltene Besonderheit hinweisen und das mit dem Patienten besprechen, was in der Regel dazu führt, dass Patienten, die noch einen Kinderwunsch haben, solange nicht mit der Substanz behandelt werden, bis klare Daten diesbezüglich vorliegen. Das allgemeine Sicherheitsprofil neben dieser Besonderheit für Filgotinib unterscheidet sich ansonsten sicher nicht oder nur punktuell von den anderen JAK-Inhibitoren. Wir haben vielleicht eine Besonderheit nach den Studiendaten, die wir haben – es gibt noch keine Real-Life-Daten –, dass Zoster-Infektionen seltener auftreten. Es sah eigentlich in allen Studien so aus, dass das eine Besonderheit sein könnte. Ansonsten würde man bei den Substanzen, die vergleichbar sind – lassen wir vielleicht das Tofacitinib beiseite, bei dem es einige offene Fragen gibt – von einem sehr ähnlichen Sicherheitsprofil ausgehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Krüger. – Herr Niebling vielleicht? Jawohl, bitte, Herr Niebling.

**Herr Prof. Dr. Niebling (AkdÄ):** Was vielleicht zu ergänzen ist, sind die Lymphozytopenien, die unter Filgotinib deutlich häufiger auftreten. Das ist in der Fachinformation auch erwähnt. – Ich hoffe, Sie verstehen mich, Herr Hecken, weil ich einen Wiederhall habe. – Übelkeit ist nicht bedrohlich, aber für die Patienten sehr unangenehm. Dann möchte ich an Frau Witt noch meine Frage zu Sicherheitsstudien anknüpfen. Es gab am 4. Februar eine Drug Safety Communication der FDA und wenige Tage zuvor eine Pressemitteilung von Pfizer, Tofacitinib betreffend. Thema war das erhöhte Risiko für Tumoren und auch für kardiovaskuläre Komplikationen. Da meine Frage an den Hersteller, ob entsprechende Langzeitsicherheitsstudien schon angelegt oder zumindest geplant sind. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Niebling. Sie waren sehr gut zu verstehen. – Dann gebe ich das sofort weiter an den pharmazeutischen Unternehmer, danach ist Frau Witt wieder dran, dann Frau Bickel. – Bitte, Herr Dr. Orzechowski.

**Herr Dr. Orzechowski (Gilead Sciences):** Vielen Dank für die wichtige Frage und die bedeutsamen Feststellungen in Bezug auf aktuelle Entwicklungen im Therapiegebiet. – Eine kleine Korrektur vielleicht, die ich mir erlauben möchte: Es sind die Neutropenien, bei denen in den Studien ein moderater Abfall bei mit Filgotinib behandelten Patienten gesehen wurde, bei den Lymphozytopenien war der Effekt, wenn überhaupt, deutlich weniger. Vielleicht noch abschließend dazu: Es wurde keine Zunahme von fieberhaften Zuständen im Zusammenhang mit der ... (akustisch unverständlich) von Neutropenien, was sich dann sehr schnell stabilisiert hat, und dann ist es über die Zeit auch komplett konstant geblieben. Hier ist keine kritische Situation für die Patienten mit der Veränderung dieses einen Parameters verbunden gewesen.

Zu der Frage der ORAL Surveillance, also das Tofacitinib, das in dieser von der FDA schon vor vielen Jahren beauftragten Langzeitsicherheitsstudie untersucht wurde, muss man sagen, dass wir mit großem Interesse, durchaus auch mit Sorge, sehen, was dort gesehen wurde. Nun muss man allerdings sagen, dass sich Tofacitinib und Filgotinib pharmakologisch unterscheiden und dass wir allein schon deshalb

nicht denken, dass es zulässig wäre, Daten aus dieser Studie, die bei Risikopatienten für kardiovaskuläre Ereignisse, also mindestens ein Risikofaktor oder mehrere mussten vorliegen, um aufgenommen zu werden, dass diese Daten auf andere Substanzen übertragen werden können. Die Vermutung, dass es sich hierbei um quasi Substanzklassen-typische oder -spezifische Effekte handelt, steht im Raum, bedarf aber aus unserer Sicht noch weiterer Untersuchungen, zum Beispiel einer genauen Betrachtung der Patienten, die in ORAL Surveillance vor allen Dingen durch erhöhte Raten an Lungenkarzinomen auffielen. Hier sind, glaube ich, entsprechende Subgruppenanalysen wichtig, die vermutlich seitens des pharmazeutischen Herstellers von Tofacitinib angestrengt werden.

Für Filgotinib muss man sagen: Wir haben aufgrund der nach wie vor limitierten Exposition gegenüber der Substanz nur begrenzte Erfahrungen, aber immerhin aus den DARWIN- und FINCH-Studien etwa 6.100 patient-years of exposure, auf die wir zurückblicken und sehen keine Signale, wo wir sagen würden, das ist jetzt so klar, dass man hier mutmaßen muss, dass da ein Problem besteht. Gerade wenn Sie auf die Thromboembolien, auf die Major Cardiac Adverse Events, schauen, bewegen wir uns in einem Bereich von null bis einem Ereignis pro hundert Patientenjahre. Es ist unglaublich schwierig, dann abzuleiten, wenn wir 0,1 und 0,2 vergleichen, zu sagen: Ist das jetzt tatsächlich ein Signal oder nicht? Die Konfidenzintervalle überschneiden sich alle. Also, es ist statistisch ausgesprochen schwierig, da jetzt schon Schlussfolgerungen abzuleiten. Gut ist, dass, wenn solche Studien wie ORAL Surveillance dazu führen, dass das Augenmerk der behandelnden Rheumatologen und Rheumatologinnen hinsichtlich solcher Patienten oder auch früher Symptome von entsprechenden Nebenwirkungen sehr sorgfältig beobachtet werden, um entsprechend zu reagieren. Aber im Moment sehen wir aufgrund der Daten aus den randomisierten Studien ein sehr vorteilhaftes Risiko für Filgotinib.

Was wir tun, um die Evidenz im Bereich der Real-World-Praxis zu erweitern, sind verschiedene Maßnahmen. Das eine ist, dass sich Gilead an der Förderung des RABBIT-Registers – das ist das deutsche Langzeitregister für Januskinase-Inhibitoren und Biologika im Vergleich zu den konventionellen DMARDs beteiligt; das ist Teil einer europaweiten Postmarketing-Risikobewertung. Neben Rabbit werden vier weitere Register aus insgesamt fünf europäischen Ländern und fünf unabhängigen Registern in diese Studie eingeschlossen, sodass wir im Laufe der nächsten Zeit zunehmend belastbare Daten erhalten werden. Zusätzlich führt Gilead bzw. später dann Galapagos, eine Phase-IV-Studie durch, die neben der therapeutischen Wirkung von Filgotinib auch Daten zur Sicherheit unter Real-World-Bedingungen in Deutschland und anderen europäischen Ländern erheben wird, sodass wir denken, dass es hier doch zwei sehr große Aktivitäten gibt, um dieses Thema zu adressieren. – Damit würde ich die Beantwortung der Frage schließen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Orzechowski. – Ich habe jetzt noch eine Wortmeldung von Herrn Dr. Wille dazu. Dann würde ich aber gerne zurückgehen zu Frau Witt, Frau Bickel und Herrn Kuhn, die sich gemeldet haben. – Herr Wille, bitte, eine Bemerkung dazu oder eine Nachfrage, aber dann gehen wir weiter.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Vielen Dank. – Ich wollte nur noch kurz richtigstellen: Es ist schon so, dass Lymphopenien deutlich häufiger waren und nicht die Neutropenien. Ich will aus Ihrem Modul IVa einmal die Zahlen vorlesen: Das sind 2,7 versus 0,6, was auch bei so einer statistischen Berechnung signifikant war. Es geht schon um Lymphopenien, und diese Lymphopenien sind in unseren Augen nicht so ganz unproblematisch, insbesondere im Langzeitverlauf. Wir wissen, dass zwar selten, aber dann schwerwiegende Infektionen darunter entstehen können. Wir wissen das zum Beispiel von der Fumarsäure, wo es diese Problematik gibt, dass da diese PML, diese progressiven multifokalen Leukoencephalopathien auftreten. Das ist in der FINCH1-Studie nicht beobachtet worden, aber das sind Dinge,

die in der Langzeitanwendung auftreten können. Die Frage wäre: Gibt es auch hinsichtlich dieser Problematik eine Surveillance für die Daueranwendung oder für die Anwendung im Markt? – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wille. – Noch mal Herr Orzechowski, dann Frau Witt zur Frage, ob ihre Frage beantwortet ist, dann Frau Bickel und Herr Kuhn. – Herr Orzechowski, bitte.

**Herr Dr. Orzechowski (Gilead Sciences):** Danke, Herr Wille, dass Sie da noch mal insistiert haben. Möglicherweise haben wir auf zwei verschiedene Daten geschaut, einmal auf die mittleren Veränderungen oder den Anteil der Patienten, die eine höhergradige Lymphopenie hatten. Wahrscheinlich meinten Sie letztere. – Bezüglich hämatologischer Veränderungen ist keine spezifische Postmarketing-Aktivität geplant, sondern diese werden im Rahmen der nichtinterventionellen Studie, wo auch, wie in der Routine üblich, Laborparameter erhoben werden, beobachtet werden. Es gibt aus unserer Sicht derzeit keine weiteren Hinweise, die das rechtfertigen würden, zumal auch die EMA ausdrücklich eine Untersuchung ähnlich wie bei Tofacitinib und Baricitinib bei Risikopatienten nicht angestrengt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Orzechowski. – Jetzt frage ich Frau Witt: Frau Witt, war Ihre Frage beantwortet?

**Frau Dr. Witt:** Bei meiner Frage von vorhin ist immer noch etwas offen, aber wir würden gleich dazu nachhaken und wenn ich darf, Herr Hecken, würde ich an meinen Kollegen, Herrn Kuhn, übergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, okay, dann nehmen wir Herrn Kuhn vor, danach ist Frau Bickel dran.

**Herr Kuhn:** Vielen Dank. – Eine ganz kurze Nachfrage dazu: Diese Phase-IV-Studie wird also keine Risikopopulationsstudie sein wie ORAL Surveillance, wie ich das gerade verstanden habe. Ist das richtig?

**Herr Dr. Orzechowski (Gilead Sciences):** Das ist richtig.

**Herr Kuhn:** Der andere Punkt vielleicht noch zu den Lymphopenien: Es gab zwei Todesfälle. – Gut, das ist richtig. Das heißt, es wird es keine Studie wie ORAL Surveillance geben, die diese Risiken, VTE oder Malignome – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das hat Herr Orzechowski gerade bestätigt, damit wir das auch fürs Protokoll haben, von dem der Zwischenruf kam. – Ja, bitte Herr Kuhn, weiter.

**Herr Kuhn:** Der zweite Punkt war: Es gab zwei Todesfälle aufgrund von Septitiden, wovon zumindest einer, glaube ich, auf einer Lymphopenie oder Leukopenie fußte. Ist das richtig?

**Herr Dr. Orzechowski (Gilead Sciences):** Alle Todesfälle, die im Rahmen der Studie aufgetreten sind, wurden genau dokumentiert, im Rahmen der Zulassung von der EMA angeschaut und sind Teil des Public Assessment Reports. Schaut man sich die Verteilung der Todesfälle an, dann sieht man in gewisser Weise, das, was in der Bevölkerung wie der der rheumatoiden Arthritispatienten in dieser Altersgruppe zu erwarten ist. Etwa die Hälfte der Patienten hatte einen Todesfall aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, ein größerer Teil hatte Todesfälle infolge infektiöser Komplikationen, wobei die Infektionen insgesamt in der Studie überhaupt nicht auffällig waren. Man hatte das Gefühl, dass bei Filgotinib die Infektionsrate insgesamt im Vergleich zu den anderen Gruppen sogar niedriger ist. Es

kann durchaus sein, dass es hier im Rahmen einer septischen Komplikation einen Patienten gab, der an einer hämatologischen Veränderung assoziiert war, das kann ich jetzt im Einzelnen, ohne die Daten noch mal anzuschauen, nicht bestätigen. Dazu müsste ich mir das noch mal ansehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Orzechowski. – Herr Kuhn, Nachfrage?

**Herr Kuhn:** Ist geklärt, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Bickel, KBV.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage an die Kliniker, insbesondere an Herrn Professor Krüger Bezug nehmend auf die Stellungnahme, die die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie abgegeben hat. Da würde ich gern den Stellenwert wissen. Ich weiß, wir haben das schon einmal diskutiert, aber ich habe aus Ihrer Stellungnahme einen etwas anderen Blickwinkel wahrgenommen, der Stellenwert SDAI, CDAI und bei der Booleschen Definition. Vielleicht könnten Sie dazu etwas sagen. Das IQWiG hat nur den CDAI ausgewertet, weil da keine Entzündungsparameter einfließen. Dazu die Frage: Wie werden der SDAI und die Boolesche Definition in der Klinik bewertet? – Das ist die erste Frage, die ich habe.

Die zweite Frage ist: Wir haben vor kurzem einen anderen JAK-Inhibitor, das Upadacitinib, bewertet. Da zeigte sich doch in mehr Endpunkten ein statistisch signifikantes Ergebnis zum Vorteil von Upadacitinib, wenn man das einmal mit Filgotinib vergleicht. Da ist die Frage aus der Anwendung: Würden Sie die JAK-Inhibitoren als vergleichbar von der Wirksamkeit ansehen, oder sehen Sie da Unterschiede? – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Dann beginnen wir mit Herrn Professor Krüger. – Bitte schön, Herr Krüger.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Zur ersten Frage: Der DAS-28 ist als Bemessungskriterium der Remission eigentlich abgelöst, kann man sagen, auch wenn das in der Praxis bisher nicht zu 100 Prozent angekommen ist; aber das sagen alle Leitlinien. Ich glaube, das wird sich durchsetzen. CDAI und SDAI gelten als gleichwertig. Der einzige Unterschied ist, dass man den CDAI sozusagen sofort hat, weil kein Laborparameter enthalten ist. Für Filgotinib und für die anderen JAK-Inhibitoren ist nicht ganz eindeutig gezeigt, dass wirklich das CRP wie wir das von den Interleukin-6-Rezeptor-Antagonisten kennen – – Da ist es ja ganz klar, die eliminieren gewissermaßen das CRP und damit ist der SDAI fehleranfälliger als der CDAI. Für die JAK-Inhibitoren ist das in dieser Form an und für sich nicht gezeigt. Es ist ganz interessant, auch in dem Dossier, dass bei der Low-Disease-Activity die Relation genau umgekehrt ist. Da zeigt der SDAI ein signifikantes Ergebnis und bei der Remission der CDAI. Die gelten, sagen wir einmal, für andere Substanzen als Interleukin-6-Blocker als gleichwertig.

Das Boolesche Kriterium hat sich generell nicht durchgesetzt. Das ist das strengste, ganz klar, aber das führt auch dazu, dass man minimale Remissionsraten in allen Studien hat und immer weiter von dem Ziel abrückt, dass eine Remission das Kriterium ist, das wir erreichen wollen. Das ist für die Booleschen Kriterien auch gut untersucht. Das Patient-Reported-Kriterium, also die Selbsteinstufung des Patienten ist einfach zu störungsanfällig. Da fließen viele Elemente ein, die mit der Krankheit nichts zu tun haben. Wenn man die bei den Booleschen Kriterien herausrechnet, bekommt man ganz andere Ergebnisse, als wenn die mit dabei sind. Das ist einer der Gründe, dass man das im Grunde nicht anwendet. Also, im Moment sind der CDAI und bei den meisten Substanzen der SDAI gleichwertig die Kriterien der ersten Ordnung für die Remission.

Zur zweiten Frage: Da muss man bei der Einschätzung sehr vorsichtig sein. Es gibt keine Head-to-Head-Studien zwischen den einzelnen JAK-Inhibitoren. Das wäre eigentlich das einzige harte Kriterium, um Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen, was die Wirksamkeit betrifft, tatsächlich festzustellen. Wenn man sich nur die Studien anschaut, dann sind das Populationen, die nicht unbedingt eins zu eins miteinander vergleichbar sind. Deshalb ist es schwer, zu sagen, wenn die eine Substanz deutlichere Unterschiede zeigt und die andere Substanz weniger deutliche, dann kann das bedeuten, dass die erste Substanz noch ein wenig wirkstärker ist. Es kann aber genauso gut bedeuten, dass einfach die Studienpopulationen so unterschiedlich waren, dass unterschiedliche Ergebnisse herausgekommen sind. Also, im Moment – das wird im Prinzip die Praxis zeigen, wo wir noch am Anfang stehen bei diesen beiden Substanzen – wird man erst einmal, wie die Leitlinien – – Im Übrigen sagen sowohl die deutsche als auch die EULAR Recommendations, dass die Substanzgruppen Biologika und JAK-Inhibitoren insgesamt auf einer Stufe zu sehen sind. Solange man keine Head-to-Head-Ergebnisse hat, wird man es erst mal dabei belassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Krüger, für diese Ausführungen. – Jetzt habe ich noch eine Ergänzung von Frau Biester, dann würde ich wieder zu Frau Bickel zurückgehen, ob ihre Frage beantwortet ist. – Frau Biester, bitte.

**Frau Biester:** Es ist keine Ergänzung, es wäre eine Anschlussfrage, deshalb kann gerne Frau Bickel erst ihren Punkt fertigmachen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann gehe ich zurück zu Frau Bickel. – Frau Bickel, waren Ihre beiden Fragen beantwortet?

**Frau Bickel:** Ich habe auch noch eine Anschlussfrage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte, dann fragen Sie.

**Frau Bickel:** Darf ich sie jetzt als Erstes stellen? Okay. – Wir haben die Stellungnahme der AkdÄ bezüglich des Sicherheitsprofils. Sie haben das bei Tofacitinib auch kritisch gesehen, Herr Dr. Wille, das haben Sie eben erwähnt. Aber jetzt hätte ich gern die Einschätzung von Ihnen, Herr Professor Krüger, wie Sie das Sicherheitsprofil der JAK-Inhibitoren sehen. Ist es für Sie wirklich noch erste Wahl, die JAK-Inhibitoren einzusetzen, sie auf die gleiche Stufe wie TNF-Alpha-Blocker zu setzen? – Vielen Dank.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Da hat sich im Prinzip im Moment noch nichts geändert, die ORAL-Surveillance-Studie, über die schon geredet wurde, ist überhaupt noch nicht publiziert. Alles, was wir bisher haben, ist eine Pressemitteilung von Pfizer, bei der übrigens von der möglichen Komplikation von thromboembolischen Ereignissen, die einmal zu einem Rote-Hand-Brief geführt hat, plötzlich gar keine Rede mehr war. Also, man wird mit großem Interesse – und das wird auch in nächster Zeit geschehen – die Publikation dieser Studie abwarten. Dass mehr kardiovaskuläre Ereignisse auftreten, halte ich zum Beispiel für überhaupt nicht überraschend, weil wir wissen, dass TNF-Inhibitoren, die die Vergleichsgruppe waren, kardiovaskulär einen massiven protektiven Effekt haben. Hier hat man vielleicht das Pech gehabt, einen Komparator zu verwenden, von dem man 2012 noch nicht wusste, dass er ausgesprochen protektiv ist.

Sicher ist die Frage der Lungenkarzinome sehr ernst zu nehmen. Das ist ein völlig überraschender Befund, weil wir den bisher bei den Biologika und JAK-Inhibitoren überhaupt nicht hatten, und da muss man wirklich die Publikation abwarten. Ich habe kurz hineingeschaut. Da sind wohl insgesamt 15 versus

acht Fälle ungefähr in diesem Bereich, und man wird sich natürlich diese 15 Fälle anschauen. Also, was sind das für Fälle von Lungenkarzinomen, die diesen überraschenden Befund hervorgerufen haben? Man kann jetzt noch nicht sagen, ob dieser Punkt speziell die Einschätzung der gesamten Gruppe der JAK-Inhibitoren verändern wird. Es kommt noch hinzu, das ist ein Ergebnis, das wir im Moment von Tofacitinib haben. Auf der anderen Seite: Wir haben für die anderen Substanzen noch keinerlei Langzeiterfahrung, sondern nur Studienergebnisse. Theoretisch sind da natürlich manche Überraschungen möglich, wenn im RABBIT-Register zum Beispiel größere Zahlen von Patienten behandelt worden sind. Insofern wissen wir über das real life bei den JAK-Inhibitoren, vielleicht mit Ausnahme von Tofacitinib, noch nicht allzuviel.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Her Professor Krüger. – Frau Bickel, okay?

**Frau Bickel:** Vielen Dank.

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

**Frau Biester:** Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an den pU, und zwar wurde gerade das Fehlen von Direktvergleichen zwischen den JAK-Inhibitoren angesprochen. Da wollte ich fragen, ob Sie weitere Studien planen, die diese Fragestellung zum Beispiel beantworten können. Es gibt noch weitere Anwendungsgebiete von Filgotinib in der Monotherapie oder Patienten, die schon mit mehreren Biologika vorbehandelt wurden. Planen Sie da direktvergleichende Studien mit anderen Wirkstoffen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das für den pU? – Herr Dr. Orzechowski, bitte schön.

**Herr Dr. Orzechowski (Gilead Sciences):** Frau Biester, es ist keine direktvergleichende, also Head-to-Head-Studie, geplant. Alles, was wir an Daten erhalten werden, wo man dann Vergleiche anstellen kann, das werden die Daten aus den Registern sein. Das ist absolut üblich und zulässig, mit allen methodischen Einschränkungen, dieses hinsichtlich Monotherapie und Versagen nach Biologika zu analysieren. Da haben wir die FINCH2- und FINCH3-RCTs durchgeführt mit klaren Aussagen hinsichtlich der Wirksamkeit, auch in der Monotherapie, allerdings nicht innerhalb der zugelassenen Indikation. Deshalb hat das hier nur am Rande eine Rolle gespielt, aber auch des Nachweises der Wirksamkeit bei Versagen von einer oder mehreren biologischen Therapien in der FINCH2. Diese Daten werden wir im Rahmen der Phase-IV-Studie, der nichtinterventionellen Studie, bekommen, weil wir davon ausgehen, dass Patienten nach Biologika-Versagen dort aufgenommen, beschrieben werden. Möglicherweise wird es auch Erkenntnisse zur Anwendung als Monotherapie geben, wobei, so, wie ich die Rheumatologen und Rheumatologinnen kennengelernt habe, sind die doch recht konsequent in der Umsetzung ihrer Leitlinie, sodass die kombinierte Anwendung von MTX mit Filgotinib zunächst einmal ganz klar im Vordergrund stehen wird.

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

**Frau Bickel:** Genau, das ist auch meine Frage an die Kliniker. Wird in der rheumatoiden Arthritis eher mit Methotrexat als Add-on therapiert, oder ist die Monotherapie ausschlaggebend, also jetzt auch bei den JAK-Inhibitoren?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Fangen wir mit Herrn Krüger an, dann Herr Niebling, Herr Wille. – Herr Krüger, bitte.



**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Also, Patienten, wenn man sie fragt, möchten größtenteils natürlich ohne Methotrexat – nicht am Anfang, aber im weiteren Verlauf behandelt werden, weil viele Misserfahrungen haben, die zum Teil an die Langzeittherapie gekoppelt sind. Wir sehen zum Beispiel im RABBIT-Register, dass selbst bei Substanzen, die nicht für die Monotherapie zugelassen sind, in ungefähr 30 Prozent der Fälle der Einsatz monotherapeutisch erfolgte. Das ist bei den JAK-Inhibitoren anders. Die können, wenn MTX aus irgendeinem Grunde nicht gewollt wird, nicht geht, monotherapeutisch eingesetzt werden. Die Daten, die wir bisher haben – übrigens aus der FINCH-Studie, aber auch vom Upadacitinib – legen nahe, dass es praktisch keinen Unterschied zwischen der Monotherapie und der Kombi gibt. Trotzdem folgen wir im Moment noch der Leitlinie und gehen in die Therapie hinein, wenn es keine Kontraindikationen gegen MTX gibt, zunächst mal mit der Kombi. Wenn allerdings eine gute Wirkung erreicht ist, nehmen wir das MTX in der Regel heraus.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Krüger. – Ergänzungen, Herr Niebling?

**Herr Prof. Dr. Niebling (AkdÄ):** Ich kann Ihnen da nur 30 Jahre Hausarzterfahrung beisteuern, Frau Bickel. Wir haben die Bestrebung, Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis möglichst frühzeitig in Rücksprache mit unserem mitbehandelnden Rheumatologen zu behandeln, und da steht an erster Stelle unverändert MTX mit Glukokortikosteroiden als Startdosis, die dann möglichst über die Zeit ausgeschlichen werden. Dann werden die Patienten beim Rheumatologen oder der Rheumatologin vorgestellt, und dann erfolgt die Weichenstellung in dem Sinne, wie es Herr Krüger eben geschildert hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Niebling. – Ergänzungen Herr Dr. Wille?

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Eigentlich keine weiteren Ergänzungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, Frage beantwortet?

**Frau Bickel:** Vielen Dank.

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

**Frau Dr. Witt:** Vielen Dank. – Gleich noch einmal in die Richtung: Könnten Sie vielleicht den Stellenwert zwischen MTX oral angewendet oder der subkutanen Anwendung erläutern? Was ist im deutschen Versorgungskontext häufiger? Gibt es Unterschiede in der Wirksamkeit? – Vielen Dank.

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

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Da sind wir eigentlich auf einer Linie mit allen Leitlinien. Wir beginnen die Therapie, wenn es irgend geht, parenteral, weil sehr gut gezeigt ist, dass der Wirkeintritt schneller ist, dass ein Viertel der Patienten Probleme mit der oralen Resorption hat. Da liegt die Gefahr nahe, dass man in einer sehr sensiblen Phase zeitlich gesehen drei Monate sozusagen in den Sand setzt, wo wir möglichst schnell eine gute Wirkung haben wollen, weil dieses Viertel einfach keine Wirkspiegel aufbaut. Das ist der Grund dafür, dass man heute sagt, man beginnt die Therapie in jedem Fall parenteral, wenn ein Patient nicht unüberwindliche Abneigungen gegen Nadeln, sage ich mal, hat. Dann, wenn eine gute Wirkung eingetreten ist, versucht man allerdings, auf die ökonomischere und auch einfachere orale Weitertherapie überzugehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Krüger. – Ich sehe, Herr Niebling nickt; Herr Wille auch. Okay. – Dann frage ich Frau Witt: Frage beantwortet?

**Frau Dr. Witt:** Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann frage ich: Gibt es weitere Fragen? – Herr Clausen, bitte.

**Herr Clausen (Deutsche Rheuma-Liga):** Ich habe eine Frage an Herrn Professor Krüger. Sie sind vorhin schon darauf eingegangen, dass Sie für die klinische Remission SDAI und CDAI als gleichwertig ansehen und den DAS-28 nicht mehr für aktuell halten. Aber auf die niedrigere Krankheitsaktivität sind Sie nicht eingegangen. Sehen Sie das genauso, oder würden Sie da den DAS-28 noch als gleichwertig einbeziehen?

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

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH):** Nein, das sehe ich genauso. Es gibt keinen Grund, das sind nur auf der Skala unterschiedliche Bereiche, die erfüllt werden müssen. Insofern gibt es zwischen Remission und niedriger Krankheitsaktivität keine unterschiedliche Beurteilung. Wo man den DAS-28 noch sehr gut verwenden kann, ist intraindividuell für den Langzeitverlauf. Da tut er seinen Dienst, wenn man sieht, wie sich die Höhe verändert. Also, wer in dieser Hinsicht noch daran hängt, kann ihn dafür verwenden. Aber für die Messung der Remission ist er eigentlich, muss man sagen, wegen der vielen Fehler, die er beinhaltet, überholt und auch Low-Disease-Activity.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Krüger. – Zufrieden, Herr Clausen?

**Herr Clausen (Deutsche Rheuma-Liga):** Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, zusammenzufassen. Wer macht das? Herr Kandlbinder wieder? – Bitte schön, Herr Kandlbinder.

**Herr Kandlbinder (Gilead Sciences):** Das mache ich gerne. – Jetzt haben wir eine Stunde und 15 Minuten sehr intensiv gesprochen und umfassend diskutiert. Ich möchte nur sagen, entsprechend der AMNOG-Vorgaben haben wir in unserem Dossier sämtliche Datenanalysen IQWiG-konform durchgeführt, auch die Hinweise aus dem IQWiG-Bericht aufgenommen und die Daten entsprechend der dort definierten Population noch mal in unserer Stellungnahme nachgereicht. Insofern zeigt sich hier für uns ein sehr konsistentes Datenbild für Filgotinib. Das würde entsprechend erlauben – – Für einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen würde es reichen, eine Therapiezielremission und niedrige Krankheitsaktivität abzuleiten sowie auch für die Funktionalität bei vergleichbar guter Lebensqualität und Sicherheit. – Damit vielen Dank an alle, die Stellung genommen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Kandlbinder, für dieses kurze Resümee. Herzlichen Dank an alle, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen, was hier erörtert worden ist. Damit können wir diese Anhörung schließen. Danke, dass Sie da waren. Schönen Resttag noch. – Für die Mitglieder des Unterausschusses: Bitte wieder neu einwählen, in zwei Minuten geht es weiter. Wir sind ohnehin schon in Zeitverzug. Danke schön und bis zum nächsten Mal. Tschüss!

Schluss der Anhörung: 11:15 Uhr