

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Upadacitinib (D-638)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Juni 2021
von 10:40 Uhr bis 11:48 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Claes
Herr Dr. Götz
Frau Dr. Sternberg
Frau Gaupel

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

Frau Dr. Müller
Herr Lied

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

Herr Dr. Russ
Herr Höllrich

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

Herr Huber
Frau Hohmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Stein
Herr Dr. Rode-Kluge

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

Herr Dr. Dombrowsky
Herr Dr. Kumke

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh):**

Herr Prof. Dr. Krüger

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG):**

Herr Prof. Dr. Augustin

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

Herr Dr. Macheleidt (nicht zugeschaltet)
Frau Dr. Link

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

Herr Dr. Ocker
Herr Dr. Dykukha

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:40 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir sind im Stellungnahmeverfahren in der mündlichen Anhörung zu Upadacitinib – es ist jetzt die zweite Anhörung für heute, bezogen auf diesen Wirkstoff – zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDS unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. April dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben der pharmazeutische Unternehmer AbbVie, die Deutsche Dermatologische Gesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Novartis Pharma, Lilly Deutschland, Bristol-Myers Squibb, Amgen, UCB Pharma, LEO Pharma, Almirall Hermal und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Auch wenn es müßig ist, hier die obligatorische Anwesenheitskontrolle für das Wortprotokoll: Von AbbVie sind anwesend Frau Dr. Claes, Herr Dr. Götz, Frau Dr. Sternberg und Frau Dr. Gaupel, von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie Herr Professor Dr. Krüger, von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft Herr Professor Dr. Augustin, von Novartis Frau Dr. Müller und Herr Lied, von Lilly Herr Dr. Russ und Herr Höllich, von Bristol Herr Huber und Frau Hohmann, von Amgen Frau Stein und Herr Dr. Rode-Kluge, von UCB Herr Dr. Dombrowsky und Herr Dr. Kumke, von LEO Herr Dr. Macheleidt

(Frau Dr. Link (LEO): Den bitte ich zu entschuldigen!)

– okay –, aber die Frau Link ist da, von Almirall Herr Dr. Ocker und Herr Dr. Dykukha sowie für den Verband forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich wie schon bei der vorherigen Anhörung dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung des IQWiG oder sonstige Fragestellungen einzugehen. Hier werden wir sicher ein bisschen länger brauchen als vorhin. Machen Sie das wieder, Frau Claes, oder ist die Verteilung verändert?

Frau Dr. Claes (AbbVie): Genau, das würde ich wieder übernehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Bitte schön, Frau Claes, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Claes (AbbVie): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ein Hallo in die Runde! Da sich unsere Zusammensetzung zu vorhin ein bisschen geändert hat, würde ich gern eine kurze Vorstellungsrunde machen. Ich hoffe, das passt für Sie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Die Frau Sternberg kennen wir noch nicht.

Frau Dr. Claes (AbbVie): Den Konrad kennen Sie auch nicht. Die vordere Reihe haben wir ausgetauscht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Frau Dr. Claes (AbbVie): Mein Name ist Anne-Kathrin Claes. Ich leite bei AbbVie das Nutzendossier-Team rund um die immunologischen Arzneimittel im Bereich Marktzugang. – Ich gebe weiter an Frau Dr. Gaupel.

Frau Dr. Gaupel (AbbVie): Vielen Dank, Anne. – Ann-Christin Gaupel ist mein Name. Ich bin ebenfalls zuständig für das Nutzendossier von Upadacitinib in der Psoriasis-Arthritis. – Damit gebe ich weiter an meine Kollegin Frau Dr. Sternberg.

Frau Dr. Sternberg (AbbVie): Danke, Ann-Christin. – Schönen guten Tag! Ich bin Kati Sternberg. Ich bin Statistikerin bei AbbVie. Ich leite die Gruppe Statistik in der Nutzenbewertung und bin zuständig für alle statistischen und methodischen Fragen in der Psoriasis-Arthritis. – Vielen Dank. Damit gebe ich weiter an meinen Kollegen Dr. Götz.

Herr Dr. Götz (AbbVie): Vielen Dank. – Guten Morgen! Mein Name ist Konrad Götz. Ich bin verantwortlich für die medizinischen Inhalte des vorgelegten Nutzendossiers. – Ich gebe zurück an Frau Dr. Claes.

Frau Dr. Claes (AbbVie): Danke dir. – Zurück zu Upadacitinib und die Psoriasis-Arthritis, die eine heterogene, multifaktorielle Erkrankung ist, bei der vor allem die peripheren Gelenke, Sehnen und Bandstrukturen, aber auch die Haut der Patienten betroffen sind. Mit Upadacitinib profitieren die Patienten von einem Medikament, das einen Zusatznutzen sowohl in der Remission als auch über verschiedene Krankheitsmanifestationen hinweg und der Lebensqualität mitbringt. Die Patienten erreichen erstmals nicht nur statistisch signifikant höhere Remissionsraten, sondern auch statistisch signifikant höhere Ansprechraten, beispielsweise mit Bezug auf die Gelenke, die Haut und den Funktionsstatus, nicht zu vergessen die Lebensqualität.

Den Zusatznutzen stützen wir dabei auf die Ergebnisse einer direkt vergleichenden Studie, der SELECT-PsA 1, in der wir die Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab verglichen haben. Auf Basis dieser zahlreichen Vorteile von Upadacitinib, insbesondere in wesentlichen Therapiezielen, nämlich dem Erreichen der Remission und der Verbesserung der Lebensqualität, ist die Ableitung eines Hinweises auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Biologika-naiven Patienten gerechtfertigt.

Worin genau zeigt sich dieser Nutzen bei den Patienten im Speziellen? Die Patienten leiden unter starken Schmerzen, der zunehmenden Einschränkung ihrer Beweglichkeit, auch dem äußeren Erscheinungsbild der Haut. Dass dies drastische negative Auswirkungen auf sämtliche Lebensbereiche, nicht zu vergessen den Berufsalltag, aber auch die Lebensqualität hat, kann man sich sehr gut vorstellen.

Upadacitinib gibt den Patienten eine ganz neue Therapieperspektive. Sie erzielen mit Upadacitinib sehr hohe Remissionsraten. Was bedeutet dieses sehr wichtige Therapieziel? Beispielsweise gehen die Entzündungen so stark zurück, dass die Betroffenen nahezu keine Schmerzen oder druckempfindliche Gelenke mehr haben. Auch die Rückenschmerzen lassen nach. Sehnenentzündungen klingen ab. Die Leute sind wieder in der Lage, morgens – ganz banal – schmerzfrei aus dem Bett zu kommen und die Treppe hinunterzugehen. Sie sind wieder mobil, können den einfachen Alltäglichkeiten wieder nachgehen, die vorher nicht mehr möglich waren. Auch juckt und schuppt die Haut nicht mehr. Insgesamt erleben die Patienten zudem eine enorme Verbesserung ihrer Lebensqualität. Die Behandlung mit Upadacitinib bedeutet für die Patienten daher nicht nur eine signifikante Besserung eines einzelnen Aspekts ihrer Erkrankung, sondern wirklich eine umfassende Linderung ihrer Krankheitslast.

Damit kommen wir zum Ende: Upadacitinib zeigt wirklich umfassende Vorteile bei der Remission, bei den Gelenken, den Sehnen, der Haut, der Lebensqualität. Maßgeblich sind dabei insbesondere die Wirksamkeitsdaten zur Remission und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die sich in den wesentlichen Therapiezielen widerspiegeln.

Auf diese Datenbasis lässt sich für Upadacitinib ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Biologika-naiven Patienten ableiten. Damit freuen wir uns auf die Diskussion mit Ihnen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Claes. – Dann würde ich sofort die Fragerunde eröffnen. Frau Engelhardt, bitte schön.

Frau Dr. Engelhardt: Guten Tag! Wir haben eine Frage sowohl an den pU als auch an die Kliniker, was die beiden Instrumente DAPSA und PASDAS betrifft. Wir bitten Sie, auszuführen, warum diese beiden Instrumente über den MDA-Score – Minimal Disease Activity – hinaus einen Mehrwert bringen.

An die Kliniker hätten wir die Frage, inwieweit sie diese Instrumente in der Klinik einsetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Engelhardt. – Beginnen wir zunächst mit dem pharmazeutischen Unternehmer. Frau Gaupel, bitte.

Frau Dr. Gaupel (AbbVie): DAPSA, PASDAS und MDA, das sind Endpunkte, die zur Messung der Krankheitsaktivität geeignet sind. Insbesondere der DAPSA und auch der MDA werden im Treat-to-Target-Konzept für die Messung des Therapieziels empfohlen, und das ist die Remission. Da die PsA eine sehr heterogene Erkrankung ist, ist es wahrscheinlich, dass verschiedene Messinstrumente dafür verwendet werden können. Genauso wie hier die verschiedenen Messinstrumente der Remission von dem Treat-to-Target-Konzept empfohlen werden, also DAPSA und auch der MDA, verwenden auch wir diese Messinstrumente, um einen Zusatznutzen auf dem Gebiet der Remission abzuleiten. Hier sehen wir, dass im Ganzen Upadacitinib zu sehr hohen Remissionsraten führt, aber erstmalig in der Nutzenbewertung einen Vorteil zeigt und wir anhand dessen einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wir machen weiter mit Herrn Augustin zum zweiten Teil der Frage: Inwieweit werden diese Messinstrumente in der klinischen Praxis eingesetzt und sind dort relevant?

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Danke schön. – Zunächst einmal ist es völlig richtig, dass die Psoriasis-Arthritis eine sehr facettenreiche Erkrankung ist, bei der individuell unterschiedliche Beschwerdebilder und damit auch Therapieziele des Patienten notwendig werden. Insofern setzen wir in der größeren Breite die Outcome-Instrumente inklusive derjenigen, die eben genannt wurden, ein. Das Ziel der Minimal Disease Activity ist gleichermaßen eines, das beim Einzelnen unterschiedliche Therapieziele als Ausgangspunkt und im Verlauf beinhaltet. Aber wir gehen bei jedem Patienten her und messen diese Breite der Instrumente, die wir im Übrigen von den Rheumatologen übernommen haben, auch das Prinzip des Treat-to-Target, das eher von der rheumatoiden Arthritis kommt, das hier aber Anwendung findet. Ziel ist auf jeden Fall, die MDA - die Minimal Disease Activity - individuell so weit wie möglich zu dämpfen, mit diesem Riesenzugewinn an Lebensqualität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Augustin. – Herr Professor Krüger, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Wir sind heute bei der Psoriasis-Arthritis zum Glück insofern im Vergleich zu früher einen erheblichen Schritt weiter, als damals die Messinstrumente der RA, obwohl nicht tauglich, übertragen wurden, wie das in Studien zum Teil immer noch der Fall ist. Man liest immer noch vom DAS28 oder von der ACR-Response. Im klinischen Alltag ist das nicht der Fall. Da ist es tatsächlich

so, dass wir mittlerweile vermehrt die MDA einsetzen. Aber es beginnt sich der DAPSA mehr durchzusetzen und wird vermehrt verwendet. Beim PASDAS ist das eigentlich nicht der Fall. Das ist ein Instrument, das natürlich auch validiert ist, aber umständlicher zu handhaben und für die Praxis deswegen nicht tauglich. Aber das braucht man im Prinzip auch nicht. Wenn man MDA und DAPSA hat, hat man, glaube ich, die Krankheit ganz gut erfasst. Beide werden in etwa gleich häufig verwendet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Krüger. – Herr Kaiser ergänzend dazu, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich würde mich erst einmal auf diesen Sachverhalt konzentrieren. Ich habe noch zwei andere Punkte, aber dazu melde ich mich nachher noch einmal. – Wenn wir jetzt zwischen dem PASDAS und DAPSA unterscheiden, dann ist der DAPSA das, was aus klinischer Sicht etwas ist, was sinnvollerweise angewandt wird, wenn ich Sie, Herr Krüger, richtig verstanden habe, und neben dem MDA zunehmend regelhaft angewendet wird. Es ist so – das war ein wesentlicher Punkt bei unserer Dossierbewertung –: Es gibt eine sehr starke Überlappung der Instrumente. Mich interessieren in diesem Zusammenhang zwei Punkte, die als Fragen sowohl an Sie als auch an den pharmazeutischen Unternehmer gehen. Der eine Punkt ist: Könnten Sie aus klinischer Sicht beurteilen, wo keine Überlappung zwischen dem DAPSA und dem MDA besteht, also was der klinische zusätzliche Gewinn einer Beurteilung nach dem DAPSA gegenüber dem MDA ist? – Das ist die eine Frage.

Der zweite Punkt ist: In dem DAPSA steckt eine Veränderung der Entzündungsparameter, des CRP, drin, was im MDA so nicht der Fall ist. Das ist eine große Diskussion auch im Bereich der rheumatoiden Arthritis, also inwiefern man solche Instrumente nutzen sollte, ob die nicht bedingt sind, mögliche Veränderungen ganz primär durch Laborveränderung, aber nicht durch klinische Veränderung zu zeigen. Insofern ist meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Haben Sie und wenn nicht, können Sie Auswertungen zum DAPSA ohne das Kriterium CRP ergänzend darstellen? Denn dann sieht man, ob die CRP-Veränderung überhaupt eine Auswirkung bezüglich der Veränderung im DAPSA hat.

Das sind meine beiden Fragen. Die eine ist: Wo überlappen sich DAPSA und MDA aus klinischer Sicht nicht? Die zweite Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer: Gibt es Auswertungen ohne CRP? Ist das möglich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kaiser. – Dann fangen wir mit Herrn Krüger an.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Im Grunde haben Sie es schon genannt. Wir haben beim DAPSA einen Entzündungsparameter dabei. Das Problem der Wertigkeit der Entzündungsparameter liegt nicht in den Entzündungsparametern und der Krankheit an sich, sondern das kam auf durch die Tatsache, dass durch bestimmte Therapieprinzipien der Entzündungsparameter eliminiert wird, ohne dass vielleicht der entsprechende klinische Effekt mit dabei ist. Das ist aber richtig eindrucksvoll bewiesen nur für die Interleukin-6-Rezeptor-Inhibitoren. Da ist es ein ganz klarer Sachverhalt, dass man sich nicht nur Parameter mit CRP anschauen sollte, sondern auch welche, wo das CRP nicht mehr dabei ist, um die tatsächliche Wirksamkeit herauszubekommen. Das ist bisher bei den JAK-Inhibitoren nicht so klar der Fall. Es ist nicht in ähnlicher Weise gezeigt worden, dass sozusagen das CRP durch die Therapie verfälscht wird, außer natürlich, dass es zurückgeht, weil der klinische Effekt da ist. Das ist ja erwünscht. Insofern hat das CRP durchaus für uns einen Wert, bei der Psoriasis-Arthritis zugegebenermaßen etwas weniger als bei der rheumatoiden Arthritis, weil wir relativ viele Patienten haben, die laborchemisch gar nicht so richtig Entzündungsparameter entwickeln. Da betrifft es eine Subgruppe von Patienten, aber für die ist das CRP ein wichtiger Parameter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Krüger. – Herr Kaiser hat eine Nachfrage.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank, Herr Krüger. Wenn das CRP im Bereich der Psoriasis-Arthritis eine untergeordnete Bedeutung im Vergleich zur rheumatoiden Arthritis hat, dann wäre auch eine potenzielle Verfälschung in diesem Gesamtinstrument nicht so stark. Das ist dann auch nicht so ein Problem. Aber wenn ich Sie richtig verstanden habe, bestehen die Nichtüberlappung – so nenne ich es jetzt einmal – und der zusätzliche Wert aus Ihrer Sicht ganz primär in der ergänzenden Betrachtung oder der zusätzlichen Betrachtung der Entzündungsparameter, nicht an zusätzlichen klinischen Parametern.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Vordergründig ist in jedem Fall der Unterschied mit CRP/ohne CRP das Wichtigste.

(Herr Dr. Kaiser: Okay, danke!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Augustin, Ergänzung oder d'accord?

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): D'accord auf jeden Fall mit dem, was Herr Krüger gesagt hat. Ergänzung, dass wir in der Tat bei denjenigen Patienten, die wir in der Dermatologie mit Psoriasis-Arthritis sehen, einen sehr hohen Anteil mit starkem Hautbefall und meist normalem CRP-Wert haben, sodass CRP als Surrogat für uns keine so große Bedeutung hat und auch nicht Teil unserer Bemessung der Minimal Disease Activity darstellt. Bei einer Subgruppe mag es sein, aber der wichtige Biomarker, wenn Sie so wollen, den wir haben, ist die Entzündung an der Haut und der Score dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Gaupel für den Teil der Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, bitte schön.

Frau Dr. Gaupel (AbbVie): Um das vielleicht kurz zusammenzufassen: Der DAPSA ist ein unidimensionaler Score im Vergleich zum MDA, der ein multidimensionaler Score ist, wo auch noch andere Komponenten einfließen, die für die Patienten mit Psoriasis-Arthritis relevant sind. Momentan gibt es Diskussionen, welcher Score für die Psoriasis-Arthritis geeigneter ist, ob es eher der unidimensionale Score ist oder der multidimensionale. Zum Beispiel werden bei einem eher multidimensionalen Score Effekte maskiert oder von anderen Einzelkomponenten überwogen werden.

Ich möchte vorwiegend Stellung nehmen zu dem Laborparameter, dem CRP. Hier ist es so, dass wir eine Analyse der Einzelkomponente vorliegen haben, des CRP alleine. Wir sehen, dass der CRP-Wert sowohl unter der Behandlung mit Adalimumab als auch unter der Behandlung mit Upadacitinib sinkt. Das tut er allerdings im gleichen Maße. Wenn wir uns die Veränderung von Woche 56 zu Studienbeginn anschauen, können wir keinen Unterschied zwischen Upadacitinib und Adalimumab detektieren. Das zeigt, dass die Überlegenheit von Upadacitinib nicht vom CRP-Wert getrieben ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Gaupel. – Frage an Frau Engelhardt: Ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Dr. Engelhardt: Ich hätte gerne konkret herausgearbeitet: Das Treat-to-Target sei Ihr Ziel, haben Sie gesagt. Da legen Sie die Remission zugrunde. Wir haben verstanden, dass die auf jeden Fall mit dem DAPSA messbar ist. Nennt man das beim MDA wirklich auch Remission? Wir haben das so verstanden, dass das eher die minimale Krankheitsaktivität ist. Oder ist es so, dass Sie bei Treat-to-Target sagen: Die minimale Krankheitsaktivität ist eher Target? – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Engelhardt. – Herr Krüger.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Es ist richtig, dass man, wenn man die Remission als Begriff genauso verwendet wie bei der rheumatoiden Arthritis und als Kernziel des Treat-to-Target-Prinzips ansieht, diese mit dem DAPSA etwas besser erfassen kann. Da ist sie klar definiert. Die MDA hat ursprünglich, als sie entwickelt wurde, nicht den Zusammenhang Remission/Treat-to-Target im Sinn gehabt, sondern das, was der Begriff sagt, nämlich minimale Krankheitsaktivität für den Patienten. Es gibt noch die verschärfte Form: keine Krankheitsaktivität mehr für den Patienten. Das könnte man theoretisch mit Remission gleichsetzen. Aber rein begrifflich, wenn man das analog zur rheumatoiden Arthritis sieht, würde der DAPSA dieses Kriterium erfassen und damit tatsächlich vielleicht das bessere Instrument für das Treat-to-Target-Prinzip sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Krüger. – Herr Augustin, Haken dran oder Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Ergänzung insofern, als wir bislang bei der Psoriasis-Arthritis nicht davon ausgehen, dass eine complete remission und eine Abwesenheit jeglicher Entzündungs- und Krankheitssymptome ein realistisches Ziel in der Versorgung ist, sondern eine Näherung daran. Wir haben diese Diskussion oft geführt mit der Frage allein zu der Haut: Muss es ein PASI 100 sein, das Fehlen jeglicher Läsion, oder ist PASI 90 nicht ein angemessenes Ziel? Letzteres verstehen wir international so und haben darüber auch einen europäischen Konsensus. Wenn man diese Komponente in die Minimal-Disease-Activity-Konzeptionen einfasst, ist es auch da so, dass Minimum nicht heißt: null und nichtig, sondern die Aktivität so weit reduziert, dass praktisch ein normales Leben möglich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Okay, Frau Engelhardt?

(Frau Dr. Engelhardt: Herzlichen Dank!)

Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Die Endpunkte treiben uns etwas um. Dazu habe ich eine klare Frage an die Kliniker. Ich habe eben richtig vernommen: Der DAS28 spielt keine Rolle bei der Psoriasis-Arthritis? – Okay. Was ist mit dem ASDAS? Der ist auch vom pharmazeutischen Unternehmer eingereicht worden. Spielt der in der klinischen Praxis eine Rolle?

Dann möchte ich zusammenfassen: Der PASDAS ist in der klinischen Praxis untergeordnet; ist das auch richtig? – Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, – Dann fangen wir wieder mit Herrn Krüger an.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): DAS28, ganz klar: Den findet man noch in Studien, weil er ursprünglich zum Beispiel von der FDA mangels besserer Ziele als Therapieziel vorgegeben war. Aber der sollte jetzt, da wir bessere Instrumente zur Verfügung haben, allmählich auch aus Studien verschwinden, im wirklichen Leben natürlich erst recht, weil es im Prinzip außer der Bequemlichkeit, dass man den seit Jahrzehnten gewöhnt ist, eigentlich keinen guten Grund gibt, den für ein so heterogenes Krankheitsbild wie die Psoriasis-Arthritis zu verwenden, weil da viele Krankheitskomponenten überhaupt nicht abgebildet werden. Das sollte Vergangenheit sein.

Sie haben jetzt ASDAS und PASDAS genannt. Das klingt ähnlich, aber hat unterschiedliche Bedeutung. Der ASDAS ist in der Tat ein gutes Instrument, was die ankylosierende Spondylitis oder die axiale Spondyloarthritis betrifft. Den bemühen wir uns zunehmend im Alltag einzusetzen. Beim PASDAS ist

das – das haben wir am Anfang schon gesagt – nicht der Fall, weil er etwas beschwerlich durchzuführen ist, eigentlich im Praxisalltag zu kompliziert ist und wir mit dem DAPSA eine Alternative haben, die deutlich einfacher ist.

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

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Nur Zustimmung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Bickel, ist es jetzt klar?

Frau Bickel: Ja. – Ich habe noch eine Frage. Bei dem ASDAS ist auch CRP mit beinhaltet. Da wird dasselbe gelten, was Sie eben zum DAPSA ausgeführt haben.

(Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Richtig!)

– Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, bitte schön, mit Ihren weiteren Fragen.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe jetzt noch etwas Zusätzliches, und zu ASDAS habe ich eine Nachfrage. Sie haben gerade beschrieben, dass das bei der axialen Spondyloarthritis primär entwickelt wurde. Das ist ähnlich mit dem BASDAI, der regelhaft in den Psoriasis-Arthritis-Studien verwendet wird, auch in den Nutzenbewertungen in vergangenen Verfahren schon herangezogen wurde, auch aus unserer Sicht relevant in den verschiedenen Verfahren beschrieben. Man muss ein bisschen aufpassen, dass man nicht für ähnliche Sachverhalte in den Studien oder auch für eine Interpretation 144 Instrumente benutzt. Wenn Sie jetzt die Situation haben, dass Sie den BASDAI und den ASDAS vor sich haben: Was ist aus Ihrer Sicht inhaltlich klinisch besser geeignet?

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Wir reden hier natürlich von zwei verschiedenen Krankheitskomplexen. Bei Psoriasis-Arthritis haben wir eine andere Situation. Wir haben zwar auch eine Achsenskelettbeteiligung, aber das ist eine Beteiligung von vielen, während bei der axialen Spondyloarthritis das die zentrale Krankheitskomponente ist. Da ist der BASDAI als zentrales Argument zu eindimensional. Der ist rein patientenbezogen, beruht ausschließlich auf der Einschätzung des Patienten, hat Komponenten drin, die auch bei Nichterkrankung relevant sein können, das heißt, zum Beispiel bei Schmerzproblemen finden wir oft einen hohen BASDAI. Für diese Erkrankung brauchen wir tatsächlich ein komplexeres Instrument. Bei der Psoriasis-Arthritis ist das eine von vielen Komponenten, die noch dazu nur einen relativ kleinen Teil der Patienten betrifft, vielleicht – korrigieren Sie mich, Herr Augustin – 20, 30 Prozent. Da haben wir eine ganze Reihe von Messinstrumenten. Da ist es ein guter Kompromiss, für die Komponente axiale Manifestation den BASDAI noch zu verwenden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Krüger. – Herr Augustin, zur Ergänzung.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Wunderbar, danke.

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

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank. – Man sieht es auch an der Studie. Es sind ungefähr ein Drittel der Patientinnen und Patienten, die die „spondyle“ axiale Beteiligung haben. Meine Frage ging primär, ob man statt des BASDAI eher den ASDAS nehmen würde. – Aber das würde man eher nicht machen, sondern man würde bei dem BASDAI bleiben.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Das würde sozusagen zu extrem sein, was auch den Zeitaufwand betrifft.

Herr Dr. Kaiser: Gut, vielen Dank. – Dann komme ich zu den zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Die erste betrifft den BASDAI. Es ist so, dass in unserer Bewertung beschrieben wurde, und Sie haben in Ihrer Stellungnahme mit entsprechenden Auswertungen darauf reagiert, dass es aus unserer Sicht problematisch ist – das haben wir auch in vorhergehenden Verfahren schon so beschrieben und ist in den Nutzenbewertungen und Beschlüssen des G-BA so umgesetzt worden –, die Auswertungen auf Teilpopulationen zu beschränken, die einen bestimmten Ausgangswert haben. Sie haben, wie gesagt, entsprechende Auswertungen nachgereicht, was man auch mit Mittelwertveränderungen über die gesamte Population machen kann. Das haben Sie nur nicht für den BASDAI gemacht. Beim BASDAI haben Sie Folgendes gemacht. Da haben Sie für die Population, die keine axiale Beteiligung hat, die Mittelwertdifferenz gemacht, und dann haben Sie zusätzlich für die Gesamtpopulation die 50-Prozent-Veränderung gemacht. Es fehlt also nach wie vor für die Gesamtpopulation, also sowohl die zu Beginn Betroffenen als auch die zu Beginn nicht Betroffenen, die Mittelwertveränderung, ganz im Gegensatz zu den anderen Instrumenten, wo Sie die entsprechenden Daten nachgeliefert haben. Können Sie mir das erklären?

Die zweite Frage ist ein bisschen komplexer; deswegen stelle ich sie erst einmal zurück.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte die erste Frage beantworten? – Frau Sternberg.

Frau Dr. Sternberg (AbbVie): Diese Frage beantworte ich gern. Wir haben uns hier an die Spezifizierung gehalten, das heißt, hier war unser Endpunkt, den wir untersuchen, der BASDAI50. Von daher haben wir diesen auch für die Gesamtpopulation dargestellt und sehen hier über die Gesamtpopulation eine Veränderung im BASDAI50. Somit haben wir insgesamt eine signifikante Überlegenheit von Upadacitinib für Patienten, die eine axiale Beteiligung haben. Wir haben uns angeschaut, wie das bei Patienten ist, die keine axiale Beteiligung haben. Auch da sehen wir eine Verbesserung, aber keine Signifikanz. Somit konnten wir schlussfolgern, dass wir tatsächlich eine Verbesserung für die axial beeinträchtigten Patienten haben, zumindest keine Verschlechterung für alle anderen Patienten, sodass wir insgesamt schlussfolgern konnten, dass für die Gesamtpopulation ein Zusatznutzen auch bei der axialen Beteiligung zu finden ist.

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

Herr Dr. Kaiser: Das ist für mich keine wirkliche Erklärung; denn Sie haben eine ähnliche Situation bei den anderen Instrumenten und sind da anders vorgegangen: mit Vorabdefinition. Die konkrete Frage: Können Sie die Veränderung der Mittelwertdifferenzen für die Gesamtpopulation noch nachreichen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Sternberg.

Frau Dr. Sternberg (AbbVie): Das können wir natürlich nachreichen. Das ist kein Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Herr Kaiser, der komplexere Teil Ihrer Frage.

Herr Dr. Kaiser: Der komplexere Teil ist insofern nicht ganz unerheblich, als er sich auf die Aussage-sicherheit von Endpunkten bezieht. Das ist eine methodisch-statistische Sache. Es geht um Folgendes: Es ist in Studien normal, und man will das möglichst weit verhindern, aber es tritt nichtsdestotrotz auf, dass zu bestimmten Zeitpunkten für bestimmte Instrumente keine Werte vorliegen, also das Fehlen von

Werten. Die Frage ist, wie man mit diesem Fehlen von Werten umgeht. Sie haben in Ihrem statistischen Analyseplan als primäre Analyse definiert, dass Sie fehlende Informationen zum Beispiel für binäre Endpunkte, die Auswertung zu der minimalen Krankheitsaktivität, als Nonresponder werten. Das haben Sie auch so vorgelegt. Das ist so weit so gut. Jetzt geht es um die sogenannten Sensibilitätsanalysen, also die Frage, ob andere methodische Berücksichtigungen dieses Fehlens von Werten zeigen, dass das Ergebnis insgesamt robust ist. Denn wenn da sehr starke Abweichungen bis hin zu fast einer Effektumkehr entstehen würden, kann man nicht von einem robusten Ergebnis sprechen. Das ist der Ausgangspunkt.

Jetzt haben Sie sowohl im Dossier als auch in den Stellungnahmen beschrieben, dass Sie als Methode die sogenannte multiple Imputation verwendet haben, und Sie haben beschrieben, dass das in Ihrem statistischen Analyseplan vorab definiert worden wäre. Das finde ich dort nicht. Das Einzige, was ich zum Thema multiple Imputation im statistischen Analyseplan finde, ist, dass Sie eine sogenannte Tipping-Point-Analyse auf dieser Basis durchführen wollen. Das bedeutet, Sie wollen mit verschiedenen Annahmen, zum einen Annahmen, die davon ausgehen, dass die Werte zufällig fehlen, aber auch Annahmen, dass die Werte nicht zufällig fehlen – das ist genau das, was eine Verzerrung hineinbringen kann –, im Grunde genommen damit prüfen, wo der sogenannte Kippunkt, also der Tipping-Point, ist. Also: Ab welcher Annahme kann man eigentlich nicht mehr von einem robusten Ergebnis ausgehen? Das ist das, was dahintersteckt.

In dem statistischen Analyseplan haben Sie das nur auf kontinuierliche Endpunkte bezogen, ganz spezifisch sogar nur auf die kontinuierliche Auswertung zum HAQ-DI. Insofern meine ganz konkrete Frage: Auf welcher Seite in welchem Kapitel des statistischen Analyseplans steht, dass das, was Sie im Dossier gemacht haben, die multiple Imputation, so wie Sie sie gemacht haben, auch für binäre Endpunkte vorab geplant war? Das ist meine konkrete Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Wer möchte von AbbVie antworten?
– Frau Dr. Sternberg.

Frau Dr. Sternberg (AbbVie): Da haben Sie natürlich recht. Die multiple Imputation war nur für die Tipping-Point-Analyse präspezifiziert. Allerdings versuchen wir uns natürlich weitestgehend an die präspezifizierbaren Methoden zu halten, wenden das aber auf die Anforderungen des G-BA und des IQWiG an und haben deshalb entsprechend die multiple Imputation gewählt.

Auf der anderen Seite haben wir in alten Dossiers gesehen, auch bei der Psoriasis-Arthritis, dass dort die multiple Imputation genutzt wurde, akzeptiert wurde und tatsächlich auch als Hauptanalyse genutzt wurde und auf deren Basis sogar ein Zusatznutzen abgeleitet wurde. Von daher, finden wir, ist das eine adäquate Informationsmethode. Wir haben hier zwei verschiedene Imputationsmethoden; Sie haben es schon erwähnt. Beide basieren auf komplett unterschiedlichen Annahmen. Wir haben auch gesehen, dass wir trotz der unterschiedlichen Annahmen konsistente Ergebnisse über viele Endpunkte hinweg haben und speziell bei der Remission und auch bei der Lebensqualität insgesamt sogar einen beträchtlichen Zusatznutzen, sogar mit dem Hinweis: wegen der Konsistenz dieser Methoden.

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

Herr Dr. Kaiser: Ich darf das zusammenfassen. Es ist also nicht so, dass das, was Sie jetzt gemacht haben, tatsächlich im statistischen Analyseplan vorab definiert war. Vielmehr war im statistischen Analyseplan vorab definiert, dass Sie für kontinuierliche Endpunkte eine Tipping-Point-Analyse machen. So wie Sie es durchgeführt haben – vielleicht können Sie dazu gleich noch etwas sagen –, war es nicht der Gegenstand, wie es im statistischen Analyseplan war, sondern nur das Thema multiple Imputation

als solche, aber nicht die konkrete Vorgehensweise. – Sie nicken. Insofern kann man da wirklich nicht von „vorab definiert“ sprechen, so wie Sie es beschrieben haben. Die multiple Imputation ist in vergangenen Verfahren herangezogen worden; da haben Sie recht. Jetzt muss man sich natürlich fragen, ob dann die zugrundeliegenden Annahmen oder die Situation nicht zu einem Problem führen. Denn hier entsteht das Problem, dass Sie durch die multiple Imputation sogar noch den Effekt verstärken. Das heißt, das kann keine Analyse sein, die zu einer Robustheitsanalyse führt. Sie produzieren durch das Fehlen der Werte quasi noch mehr positive Ergebnisse für das neue Arzneimittel.

Es gibt andere Imputationsmethoden, die auch in vergangenen Verfahren verwendet wurden. Letztendlich müssen wir das nicht noch weiter austauschen. Vielmehr ist der entscheidende Punkt: Das ist nicht vorab definiert worden, sondern Sie haben eine von mehreren möglichen Methoden genommen. Das, was Sie gemacht haben, entspricht dann wiederum nicht dem, wie Sie es im Analyseplan für andere Endpunkte geplant hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Frau Bickel, ergänzend dazu.

Frau Bickel: Weil Sie gerade an den pharmazeutischen Unternehmer gerichtet sagten, die multiple Imputation ist schon in einem anderen Psoriasis-Arthritis-Verfahren angewandt worden: Vielleicht könnten Sie sagen, welches das war. Ich habe es gerade nicht vor Augen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Pharmazeutischer Unternehmer, bitte. – Frau Sternberg.

Frau Dr. Sternberg (AbbVie): Vielleicht zunächst an Frau Bickel gerichtet: Das war Secukinumab in der Psoriasis-Arthritis, wo die multiple Imputation benutzt wurde.

Nun noch ein bisschen zur Einschätzung, um wie viele Missings wir hier diskutieren. Herr Dr. Kaiser hatte schon gesagt, wir hatten einen nicht moderaten Anteil an Missings, der im Verlauf einer Studie auftritt, gerade weil wir hier einen relativ langen Zeitverlauf haben mit Daten innerhalb eines Jahres. Das heißt, es ist relativ natürlich, dass wir Missings haben. Wir haben im Upadacitinib-Arm Missingraten zwischen 12 und 21 Prozent, das heißt im moderaten Bereich. Wir haben leicht erhöhte Missingraten tatsächlich im Adalimumab-Arm. Schauen wir uns als Beispiel die Lebensqualität an; dort haben wir Missings im Upadacitinib-Arm von 16 Prozent und im Adalimumab-Arm von 19 Prozent, das heißt, beide im moderaten Bereich. Insgesamt sehen wir aber auch, dass der Unterschied zwischen den Therapiearmen relativ gering ist. Von daher, denke ich, ist es adäquat. Wir haben zwei Analysemethoden benutzt. Die multiple Imputation war in dieser Form nicht präspezifiziert für diese Endpunkte, aber wir schauen uns für die Nutzenbewertung speziell Endpunkte an, die relevant sind. Von daher, denke ich, können wir ganz gewiss über die große Menge der Endpunkte hinweg einen Zusatznutzen für Upadacitinib attestieren und auch die Konsistenz unabhängig von der Anzahl der Missings betrachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Sternberg. – Frau Witt, bitte.

Frau Dr. Witt: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage, die sich der MDA widmet und auch der Operationalisierung einzelner patientenrelevanter Endpunkte der Morbidität. Sie hatten zum Beispiel für die Daktylitis/Enthesitis für einzelne Endpunkte die Auswertung erst im Dossier so gemacht, dass Sie nur Patienten in die Auswertung einbezogen hatten, die zu Studienbeginn eine Symptomatik für diese Endpunkte aufwiesen. In der Stellungnahme haben Sie Auswertungen nachgereicht, dass Sie auch Patienten einbeziehen, die zu Studienbeginn diese Symptomatiken nicht aufwiesen. Jetzt ist meine Frage hinsichtlich der MDA: Da stecken die Einzelkomponenten, also Daktylitis/Enthesitis usw. in der MDA drin. Vielleicht kann auch das IQWiG genauer sagen oder besser nachvollziehen, was berechnet

wurde. Sind dann die Einzelkomponenten eingeflossen mit den Patienten, die zu Beginn keine Symptomatik hatten, oder nur denen, die zu Beginn eine Symptomatik hatten? Wie wurde das genau beim MDA operationalisiert? Vielleicht können Sie uns die Rationale erläutern, warum Sie zunächst nur die Patienten eingeschlossen hatten, die zu Beginn eine Symptomatik aufwiesen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Witt. – Frau Sternberg, bitte.

Frau Dr. Sternberg (AbbVie): Zu Ihrer ersten Frage: Beim MDA sind tatsächlich alle Patienten in die Auswertung eingeflossen. Man muss aber dazusagen, dass sich nur eine bestimmte Patientengruppe überhaupt verbessern konnte. Beispielsweise konnten Patienten, die eine Enthesitis hatten, ein vollständiges Abklingen der Enthesitis erreichen. Aber prinzipiell sind alle Patienten in diese Analyse eingeflossen.

Wir haben das deshalb so gemacht, dass wir die Patientenblöcke eingeschränkt haben, weil die PsA eine multifaktorielle Erkrankung ist – das haben wir heute schon oft gehört –, sehr heterogen; nicht jeder Patient hat alle Domänen, aber viele Domänen werden von den Patienten berührt. Insofern haben wir uns an die Präspezifizierung gehalten. Auch da war beispielsweise bei der Enthesitis präspezifiziert, dass wir uns das vollständige Abklingen der Enthesitis anschauen. Es ist per se für den Patienten sehr relevant, wenn wir eine vollständige Erscheinungsfreiheit haben. Wenn wir diese Operationalisierung nutzen, vollständige Erscheinungsfreiheit, dann können wir natürlich nur in die Analyse einschließen, wer am Anfang eine Enthesitis hatte. Insofern haben wir präspezifiziert diese Analysen gemacht.

Nichtsdestotrotz – das haben Sie schon erwähnt, das haben wir nachgereicht – haben wir auch die Patienten betrachtet, die zu Beginn keine Enthesitis hatten und gegebenenfalls entwickelt haben. Da haben wir gesehen: Das sind ganz wenige Patienten, das liegt im einstelligen Prozentbereich. In beiden Armen sieht man kaum Unterschiede. Das ist auch das, was wir medizinisch erwarten würden. Somit sehen wir insgesamt: Patienten, die zu Beginn eine Enthesitis hatten, profitieren sehr stark von Upadacitinib; für Patienten, die keine Enthesitis hatten, sehen wir keinen Nachteil. So konnten wir für die Gesamtpopulation schlussfolgern, dass wir insgesamt einen Vorteil für Upadacitinib haben.

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

Frau Bickel: Nein, zu einem anderen Punkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann würde ich zuerst einmal Frau Witt fragen: Ist Ihre Frage beantwortet? Oder soll Herr Kaiser noch ausführen?

Frau Dr. Witt: Ja, das wäre sehr gut. – Sie haben tatsächlich alle Patienten, die zu Beginn keine entsprechende Symptomatik hatten, in die MDA einbezogen? – Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, haben Sie etwas zu ergänzen?

Herr Dr. Kaiser: Was das MDA angeht, ist die Sache besprochen worden. Vielleicht nur, Frau Sternberg, an Sie als pharmazeutischen Unternehmer als Gruppe gerichtet: Dieses Thema ist bei einem vorhergehenden Verfahren schon einmal sehr ausführlich diskutiert worden. Sie haben in Ihrer Stellungnahme die entsprechenden Bewertungen 2018/2019 zitiert. Da Sie jetzt sagen: „Dann haben wir das für die Nutzenbewertung gemacht“: Es hilft schon, es an dieser Stelle auch zu machen. Ob man Zusatzanalysen macht, um vielleicht Effekte zu erklären oder fehlende Effekte oder grenzwertige Effekte in Kontext zu setzen, ist unbenommen. Aber Sie kommen in ein komisches Fahrwasser, wenn

Sie nur Einzelanalysen machen. Eigentlich müssten Sie für unerwünschte Ereignisse entsprechende Subgruppenanalysen machen. Denn Sie fragen sich: Wie ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Patientinnen und Patienten mit einer Enthesitis? Das sind keine disjunkten Gruppen. Diejenigen, die eine Enthesitis haben, haben möglicherweise auch eine Daktylitis. Das können Sie aber aus Ihren Analysen gar nicht beurteilen.

Es ist ein ganz komisches Fahrwasser, wenn man diesen Weg geht. Man hat das in anderen Indikationen auch. Denken Sie an Onkologie mit dem breiten Spektrum der EORTC-Fragebögen. Da kann man sich theoretisch auch fragen: Will man sich diese Verbesserung oder Verschlechterung nur bei denjenigen anschauen, die überhaupt Schmerzen haben?

Deswegen für zukünftige Verfahren: Diese Gesamtauswertung braucht man immer für eine ergänzende Analyse; um Dinge in den Kontext zu setzen, kann so etwas Zusätzliches, bezogen auf einzelne Populationen, durchaus Sinn machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Frau Witt, ist die Frage beantwortet? – Okay. Dann erhält Frau Bickel das Wort.

Frau Bickel: Ich habe zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Vielleicht könnten Sie noch etwas zum SAPS und zu den Unterlagen sagen, die Sie nachgereicht haben. Denn das hat das IQWiG als nicht validiert angesehen, und Sie haben Unterlagen nachgereicht. – Das ist das eine.

Das Zweite, was ich nachfragen wollte, ist: Sie hatten Auswertungen hinsichtlich der 15-Prozent-Responschwelle für bestimmte Endpunkte nachgereicht. Sie haben das allerdings nicht für den EQ-5D gemacht. Haben Sie das nicht berechnet? Wenn Sie es berechnet haben, könnten Sie die Ergebnisse nachreichen? Denn da ist die Mittelwertdifferenz vom IQWiG herangezogen worden, weil die 15-Prozent-Schwelle nicht berechnet wurde. Das Ergebnis ist zwar statistisch signifikant, erreicht aber die Hedges' g, die Irrelevanzgrenze, nicht. Gibt es da die 15-Prozent-Responschwellen-Auswertung?

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

Frau Dr. Gaupel (AbbVie): Ich würde gerne den ersten Teil zum SAPS beantworten und würde dann, Ihre Zustimmung vorausgesetzt, an Frau Dr. Sternberg übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Frau Dr. Gaupel (AbbVie): Vielen Dank dafür. – Wir haben mit der Stellungnahme Dokumente nachgereicht, die wir auch im Zulassungsprozess der EMA und der FDA zur Verfügung gestellt haben. In der Tat wurde der SAPS anhand des SELECT-PsA-Studienprogramms validiert. Wir haben hier gezeigt, dass wir eine Korrelation mit der patientenberichteten globalen Krankheitsaktivität und dem Investigators Global Assessment sowie dem Physicians Global Assessment der Psoriasis haben. Wenn man sich die Skalen anschaut, kann man sagen, dass wir uns hier im Rahmen einer moderaten Verbesserung sehen. – Damit gebe ich weiter an meine Kollegin.

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

Frau Dr. Sternberg (AbbVie): Zu Ihrer Frage bezüglich des EQ-5D. Wir hatten im Ursprungsdossier alle Responderanalysen zu etablierten oder validierten MIDs. Das ist für den EQ-5D nicht der Fall. Von daher hatten wir uns auf die Mittelwertdifferenz zurückgezogen. Entsprechend wurde diese vom IQWiG bewertet. Wir sehen hier eine statistische Signifikanz zugunsten von Upadacitinib und einen Hedges' g

von 0,14. Das liegt in dem spürbaren, für den Patienten relevanten Bereich, sodass wir hier tatsächlich auf eine Überlegenheit von Upadacitinib plädieren.

Wir hatten die 15-Prozent-Responschwelle nicht mitgeliefert, weil das im Ursprungsplan nicht vorgesehen war. Es wäre aber durchaus möglich, das noch zu tun.

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

Frau Bickel: Das gilt auch für den HAQ-DI und den FACIT-F. Das haben Sie auch im Nachhinein berechnet. Das war auch nicht ursprünglich so festgelegt. Vielleicht können Sie das nachreichen. Ich weiß nicht, ob das mit dem CRP noch aufrechterhalten bleibt, das, was Herr Kaiser gesagt hat, ob man das auch ohne berechnen kann. Aber Sie wollten auch da etwas nachliefern. Deswegen wäre das ganz gut.

Eine Nachfrage zum SAPS: Sie haben gesagt, dass Sie das im Studienprogramm validiert haben. Das heißt, in derselben Studie wurde das validiert? Oder ist das eine andere?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Gaupel.

Frau Dr. Gaupel (AbbVie): Das wurde anhand beider Studien, SELECT-PsA 1 und auch SELECT-PsA 2, validiert. Der SAPS bildet noch ein anderes Instrument ab im Vergleich zum PASI. Das ist patientenberichtet. Dementsprechend können wir die subjektive Wahrnehmung verfolgen. Hier sehen wir, dass unter Upadacitinib mehr Patienten eine Verbesserung im SAPS zeigen. Das heißt, es sind Symptome wie die Schuppung, die Rötung, der Juckreiz und auch der Schmerz, wo die Patienten eine Linderung empfinden.

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

Herr Dr. Kaiser: Ich muss zum SAPS etwas nachfragen; ich habe es noch nicht genau verstanden. Der SAPS ist kein ganz neues Instrument. Was wir beschrieben haben, ist, dass Sie entsprechende Auswertungen nach den validierten Versionen mit entsprechender sogenannter Recall-Zeit – wie lange zurück blicken die Patientinnen und Patienten bei der Beantwortung der Fragen? –, nämlich dem SAPS-CT und SAPS-RW, nicht vorgelegt haben. Was genau haben Sie jetzt in Ihrem Studienprogramm gemacht? Das sind doch validierte Fragebögen mit validierten Auswertungsmöglichkeiten. Ich verstehe es einfach noch nicht. Denn das, was Sie im Dossier zum SAPS vorgelegt haben, entspricht nicht dem, was Sie validiert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Frau Gaupel.

Frau Dr. Gaupel (AbbVie): Im Dossier wurde ein 11-Einzelkomponenten-SAPS-Fragebogen verwendet. Dieser wurde anhand des Studienprogramms validiert. Es wurden eine Recall-Zeit von 24 Stunden und die schlimmsten Symptome erfasst.

Sie hatten auch noch zum Auswertungsalgorithmus gefragt. Das ist ein Summenscore. Er geht von 0 bis 110. 110 wäre der schlimmste Hautbefall.

Danach wurde der SAPS weiterentwickelt. Da wurde unter anderem der Score zur Verwendung in der klinischen Praxis, also der R-Wert, verwendet. Aber dennoch wurde auch der SAPS als 11-Einzelkomponenten-Fragebogen entwickelt. Das haben wir im Zulassungsprozess sowie auch mit der Stellungnahme eingereicht. Hier zeigen wir die Verbesserung in dieser Komponente für Upadacitinib.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Gaupel. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Zusammenfassend: Sie haben nicht auf der validierten Version des SAPS aufgesetzt, sondern in Ihrem Zulassungsprogramm mit den Studien PsA 1 und PsA 2 mit 11 Fragen eine wie auch immer geartete Weiter-/Andersentwicklung gemacht. Sie haben keine unabhängige Validierung vorgenommen, sondern die Validierung ist Teil des Studienprogramms. Auf Basis dieser Validierung wollen Sie mit denselben Daten jetzt einen Zusatznutzen, einen Unterschied nachweisen. Verstehe ich das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gaupel.

Frau Dr. Gaupel (AbbVie): Ich gebe die Frage, da sie eher eine statistische Frage ist, an Frau Dr. Sternberg ab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Sternberg.

Frau Dr. Sternberg (AbbVie): Da haben Sie völlig recht. Wir haben diese Validierung nach den gängigen statistischen Methoden innerhalb dieser Studien durchgeführt. Von daher gehen wir von einer guten Validierungsstufe aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, war Ihre Frage damit beantwortet, nachdem Herr Kaiser nachgestoßen hatte?

(Frau Bickel: Ja, vielen Dank!)

Gibt es noch weitere Fragen? – Frau Engelhardt, bitte.

Frau Dr. Engelhardt: Wir würden gerne diese Anhörung nutzen, um über das Safety-Profil von Upadacitinib zu sprechen und hier vor allen an Herrn Professor Krüger und Herrn Professor Augustin die Frage stellen: Wie schätzen Sie das Sicherheitsprofil von Upadacitinib ein? Hintergrund meiner Frage sind vor allem die neuen Daten, die zu Tofacitinib herausgekommen sind, wo es auch ein gewisses Malignitätsrisiko gibt. Gehen Sie eher von einem Klasseneffekt aus, oder sehen Sie das auf Einzelwirkstoffebene anders? Wir haben diese Frage auch in der vorhergehenden Anhörung zum selben Wirkstoff gestellt. – Danke im Voraus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Engelhardt. – Fangen wir wieder mit Herrn Krüger an.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Es ist entschieden zu früh, um diese Frage zu beantworten. Es ist noch nicht einmal die Studie veröffentlicht worden, aufgrund derer Pressemitteilungen erstellt worden sind. Es gibt mehrere Inhalte, die diskutiert werden, einmal thromboembolische Ereignisse, dann kardiovaskuläre Ereignisse und eben die Frage einer erhöhten Rate bestimmter Malignome, auch mit einer sehr geringen Fallzahl, muss man sagen, wo der erste Schritt praktisch wäre, sich diese einzelnen Fälle anzuschauen. Die sind im Bereich knapp über 10, um die es geht. Da kann man sehr gut im Einzelnen nachschauen: Was waren das für Patienten mit Bronchialkarzinomen? Wir sind zu früh dran, bei noch nicht publizierter Studie auch nur zu sagen: Das ist ein Problem von Tofacitinib. Erst recht können wir nicht sagen: Das ist ein Problem der Klasse. Denn da haben wir bisher ausschließlich Daten aus randomisierten kontrollierten Studien. Gerade beim Malignom wissen wir, dass man im Prinzip Mehrjahresauswertungen braucht, um überhaupt irgendwelche Unterschiede zu sehen. Im Moment haben wir – das muss man sich immer wieder vor Augen führen – gerade bei den jüngeren JAK-Inhibitoren keine

Real-Life-Erfahrungen, zum Beispiel aus Registerdaten, die für manche Fragestellungen wichtig sind. Somit muss man leider sagen: Erstens weiß man noch nicht: Welche Bedeutung hat das für Tofacitinib? Da hoffen wir, dass in den nächsten Wochen die Studie publiziert wird. Zweitens können wir erst recht nicht sagen: Hat das Gruppenmerkmale?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Krüger. – Herr Augustin, haben Sie ergänzend etwas zu sagen?

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Gerne. – Zunächst einmal Zustimmung zu Herrn Krüger, dass wir keine hinreichende Datenbasis zum einen für Real-World-Evidenz und zum anderen für Langzeiteffekte wie bei den Malignomen haben. Ich bin selbst Teilnehmer an einigen Studien zu Tofacitinib und auch zu Upadacitinib gewesen. Die Profile der randomisierten klinischen Studien sind nicht so ähnlich, dass wir von vornherein annehmen müssen: Da gibt es einen Klasseneffekt. Vielmehr haben wir bei Tofacitinib ungleiche Ergebnisse und auch ungünstigere Sicherheitsmerkmale gesehen. Das ist die Studienlage, die ich berichten kann. Insofern brauchen wir die nötige Vorsicht und die Daten aus der Versorgung. Aber es ist für mich keineswegs sicher, dass wir hier Klasseneffekte haben werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Augustin. – Herr Götz vom pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Dr. Götz (AbbVie): Ich würde gerne an dieser Stelle ergänzen, weil wir ganz frische Daten vom EULAR, dem Europäischen Rheumatologiekongress, haben, der letzte Woche stattgefunden hat. Hier haben wir Daten zur Sicherheit publiziert. In der rheumatoiden Arthritis liegen uns mittlerweile gepoolte Sicherheitsdaten aus sechs Phase-III-Studien vor, über 3.000 Patienten, die bis zu viereinhalb Jahre mit Upadacitinib 15 mg behandelt wurden. Hier sehen wir im Vergleich zu Adalimumab kein erhöhtes Malignitätsrisiko, kein erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse. Auch in der PsA wurden Langzeitdaten publiziert. Wir haben über 900 Patienten, die bis zu drei Jahre behandelt wurden. Hier ist das Sicherheitsprofil genauso. Es ist konsistent mit dem gut charakterisierten Sicherheitsprofil in der RA. Wir sehen ein Sicherheitsprofil, das vergleichbar ist mit dem von Adalimumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Götz. – Frau Engelhardt, ist Ihre Frage damit beantwortet?

(Frau Dr. Engelhardt: Ja, herzlichen Dank!)

– Danke schön. – Frau Witt, bitte.

Frau Dr. Witt: Ich habe zwei Fragen, eine recht kurze an den pU und eine an die Fachgesellschaften. Wir haben in der relevanten Teilpopulation sowohl die Monotherapie, als auch die Kombination mit MTX. Wie hoch war der Anteil der Kombinationsbehandlung mit MTX in der relevanten Teilpopulation in beiden Armen? Diese Frage richtet sich an den pU.

An die Fachgesellschaften: Können Sie vielleicht etwas zum Stellenwert sagen? Sehen Sie es eher in Kombination mit MTX oder die Monotherapie, oder kann man hier unterscheiden, für welche Patienten? Die Antikörper sind im Anwendungsgebiet ganz gut etabliert. Wo würden Sie die JAK-Inhibitoren sehen, vor oder nach den Antikörpern? Vielleicht können Sie auch dazu etwas sagen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Witt. – Dann beginnen wir mit dem pU. Frau Gaupel hat sich gemeldet. Frau Gaupel, bitte.

Frau Dr. Gaupel (AbbVie): Wir haben die Dossieranalyse gemäß Zulassung in der Label-konformen Population durchgeführt. Das beinhaltet – genau dem Anwendungsgebiet ansprechend – Patienten sowohl in der Monotherapie wie in der Kombination mit MTX. In beiden Armen erhielten etwas unter 80 Prozent der Patienten die Kombinationstherapie mit MTX. In der gesamten Population, die dem Versorgungsalltag entspricht, sehen wir unter Upadacitinib die umfassende Wirkung inklusive hoher Remissionsraten und die Verbesserung der Lebensqualität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Kliniker, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Es wurden im Prinzip zwei Fragen gestellt, die eine zur Bedeutung der Monotherapie und der Kombitherapie. Bei der rheumatoiden Arthritis gehen wir mittlerweile davon aus, dass die Monotherapie bei JAK-Inhibitoren in etwa gleichwertig mit der Kombitherapie ist. Da liegen eine ganze Menge Studien vor. Lange haben wir gedacht, dass das bei der Psoriasis-Arthritis dasselbe ist. Wir haben allerdings bei dem eben schon genannten EULAR-Kongress letzte Woche eine große Veröffentlichung gesehen, wo es doch für einen Teil der Patienten Vorteile für die Kombitherapie gab, sodass die sicher noch nicht vom Tisch ist, abgesehen davon, dass man in der Regel, wenn MTX schon läuft, das zumindest zu Beginn der Therapie mit einem JAK-Inhibitor noch weiterlaufen lässt und dann vielleicht bei gutem Ansprechen versucht zu reduzieren.

Zum Stellenwert. Das ist im Moment ein zeitliches Problem. Das sieht man auch an den Leitlinien. Bei der rheumatoiden Arthritis sind wir zeitlich natürlich weiter. Da ist in den Leitlinien eine Gleichwertigkeit im Algorithmus dargestellt. Das ist im Moment bei der Psoriasis-Arthritis noch nicht der Fall. Da gilt noch der klassische Ablauf, dass man zunächst mit Zytokin-Hemmstoffen arbeitet und dann den JAK-Inhibitor hat. Das ist zeitlich sicherlich auch noch gerechtfertigt, weil die Erfahrungen unterschiedlich groß sind. Das könnte sich aber natürlich irgendwann ändern. Es gibt auch hier schon Patienten, die eine ganz starke Präferenz für orale Verabreichungsmöglichkeiten haben. Für die käme der Einsatz früher infrage. Es ist der Vorteil von Upadacitinib, dass wir eine Substanz haben, die tatsächlich auf dem Level der Biologika ist und oral verabreicht werden kann. Das ist im Prinzip der gleiche Vorteil, wie wir ihn bei der rheumatoiden Arthritis kennen.

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

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Nur eine kurze Ergänzung. In der Dermatologie setzen wir bei Psoriasis-Arthritis vorwiegend Monotherapien ein und kombinieren relativ selten mit Methotrexat. Das liegt auch an dem etwas anderen Phänotyp. Wir haben häufig die stärkere Hautbeteiligung, Nagelbeteiligung, wo Methotrexat keine guten Daten hat und auch nicht gut wirkt. Insofern würde ich mir wünschen, im Laufe der Zeit auch unter Real-World-Bedingungen eher mit der Monotherapie mit Upadacitinib zu arbeiten. Aber im Notfall, wenn es nicht hinreichend wäre, würde ich die Kombination auch einsetzen. Die Datenlage gibt beides her.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Augustin. – Frau Witt, ist Ihre Frage beantwortet? – Okay, wunderbar. – Jetzt sehe ich keine weiteren Fragen mehr. Das ist auch gut so, weil wir schon über der Zeit sind. Ich will niemanden abschneiden, aber ich sehe keine Wortmeldung mehr.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die letzte Stunde aus seiner Sicht in ihrer gesamten Bedeutung zusammenzufassen. Ich nehme an, Frau Claes, Sie machen das.

Frau Dr. Claes (AbbVie): Das ist richtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann beglückwünsche ich Sie und erteile Ihnen das Wort.

Frau Dr. Claes (AbbVie): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, auch an den Teilnehmerkreis. Ich denke, wir haben heute sehr viele und sehr wichtige Punkte diskutieren können. Aus meiner Perspektive unterstreicht das den hohen Stellenwert, den wir mit Upadacitinib in der Rheumatologie und heute auch in der Psoriasis-Arthritis bereits haben. Wir haben relativ technisch diskutiert. Es sind unglaublich viele Abkürzungen gefallen. Deshalb ist es uns ein Anliegen, zurück auf den Patienten zu kommen und ihn in den Fokus zu setzen.

Wir haben hier eine sehr schwere Erkrankung. Darin stimmen wir alle überein, denke ich. Die Frage ist letztendlich: Was bedeutet die neue Therapieoption mit Upadacitinib für den Patienten? Mit Upadacitinib bekommen aus unserer Sicht die Patienten eine neue Perspektive. Ihnen steht ein Medikament zur Verfügung, das nicht nur für einzelne Symptome einen Vorteil mit sich bringt, sondern seine hohe Wirksamkeit auf verschiedenste Krankheitsmanifestationen hinweg mitbringt. Sie profitieren von den sehr hohen Remissionsraten. Die Schmerzen klingen ab. Sie gewinnen ihre Bewegungsfreiheit zurück. Gleichzeitig berichten sie von einer enormen Verbesserung ihrer Lebensqualität, was sich in unseren Wirksamkeitsdaten durch die statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber Adalimumab sehr eindrucksvoll gezeigt hat.

Aus diesem Grunde stellt Upadacitinib sicherlich einen neuen Therapiestandard in der Psoriasis-Arthritis dar. Wir sehen ganz klar den Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen belegt. – Vielen Dank. Damit wünsche ich eine frohe Mittagspause.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das wünsche ich Ihnen. Bei uns stehen vor der Mittagspause noch zwei weitere Anhörungen an. Vor diesem Hintergrund haben wir eine kleine Durst- und Hungerstrecke zu überwinden. Aber sei's drum.

Herzlichen Dank dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Frist für die Nachreichungen, über die gesprochen worden ist, ist Freitag, 12 Uhr, wenn wir sie noch anschauen sollen. Herzlichen Dank auch an die beiden Kliniker, Herrn Professor Krüger und Herrn Professor Augustin, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das alles zu berücksichtigen haben, was hier diskutiert worden ist.

Damit ist diese Anhörung beendet. Für Sie noch einen schönen Resttag!

Schluss der Anhörung: 11:48 Uhr