

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

**hier: Wirkstoff Upadacitinib (D-639)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 8. Juni 2021  
von 10:00 Uhr bis 10:38 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Claes  
Herr Dr. Holland  
Frau Schaser  
Frau Dr. Gaupel

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

Herr Dr. Häberle  
Frau Ohler

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

Frau Dr. Kiltz

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir setzen heute die Anhörungen im Rahmen der Stellungnahmeverfahren fort. Gestern haben wir schon eine ganze Reihe von Anhörungen absolviert. Wir beginnen heute zweimal mit Upadacitinib, erste Anhörung, Anwendungsgebiet zur Behandlung der AS bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. Hier haben wir eine Dossierbewertung des IQWiG vom 28. April dieses Jahres, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer AbbVie, dann als Fachgesellschaften und Kliniker die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, dann Novartis als weiterer pharmazeutischer Unternehmer und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen haben.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für AbbVie müssten anwesend sein Frau Dr. Claes, Herr Dr. Holland, Frau Schaser und Frau Dr. Gaupel, für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie Frau Dr. Kiltz, für Novartis Herr Dr. Häberle und Frau Ohler und für den vfa Herr Dr. Rasch. – Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte bezogen auf das Anwendungsgebiet der AS einzugehen. Wir schließen nachher mit der aktiven Psoriasis Arthritis unmittelbar an. Wer macht das? – Frau Dr. Claes, Sie haben das Wort. Bitte schön.

**Frau Dr. Claes (AbbVie):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Wir freuen uns sehr, heute in zweifacher Ausführung für Upadacitinib hier zu sein. Wir beginnen, wie Sie schon gesagt haben, mit der AS. Bevor wir in unser Eingangsstatement einsteigen, würde ich die Kollegen bitten, sich kurz vorzustellen; Ihre Zustimmung vorausgesetzt, Herr Professor Hecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, natürlich.

**Frau Dr. Claes (AbbVie):** Vielen Dank. – Ich beginne mit mir selber. Mein Name ist Anne-Kathrin Claes, ich leite bei der Firma AbbVie das Team rund um die Nutzenbewertung der immunologischen Arzneimittel im Bereich Marktzugang. Damit übergebe ich das Wort an Frau Dr. Gaupel.

**Frau Dr. Gaupel (AbbVie):** Vielen Dank. – Guten Morgen! Mein Name ist Ann-Christin Gaupel, und ich bin zuständig für das Nutzendossier von Upadacitinib in der ankylosierenden Spondylitis. Damit gebe ich weiter an Frau Schaser.

**Frau Schaser (AbbVie):** Danke schön und auch einen schönen guten Morgen von meiner Seite. Mein Name ist Vanessa Schaser und ich bin Statistikerin bei AbbVie. Heute bin für alle statistischen Fragestellungen rund um das Nutzendossier in der AS zuständig. Damit übergebe ich an meinen Kollegen, Herrn Dr. Holland.

**Herr Dr. Holland (AbbVie):** Danke sehr. – Schönen guten Morgen! Mein Name ist Carsten Holland, und ich leite bei der Firma AbbVie den Bereich Medizin in der Rheumatologie und bin heute für die medizinischen Fragen zuständig. – Damit zurück zu Frau Claes.

**Frau Dr. Claes (AbbVie):** Danke schön. – Upadacitinib hat in der Rheumatologie bereits seinen Stellenwert, denke ich, unter Beweis gestellt. Heute möchten wir über eine etwas kleinere, aber sicher nicht

minder wichtige Indikation sprechen, die AS. Die AS ist eine rheumatische Erkrankung, die insbesondere die Knochen und Gelenke der unteren Wirbelsäule betrifft. Dadurch leiden die Betroffenen besonders unter den tiefsitzenden Rückenschmerzen, was unzureichend behandelt zu einer vollständigen Verknöcherung und Versteifung der Wirbelsäule führen kann. Entsprechend führt diese Erkrankung zu starken Schmerzen und immensen Bewegungseinschränkungen, die beispielsweise den Alltag und die Erwerbstätigkeit massiv belasten. Alltägliche Dinge, wie seine Kinder auf den Arm zu nehmen, sich zu bücken, um die Schuhe zu binden, seinem Beruf nachzugehen, werden plötzlich zu einer kaum zu überwindenden Belastung. Wenn man dazu noch bedenkt, dass diese Erkrankung oft bereits vor dem 30. Lebensjahr auftritt – eine für die weitere Lebensplanung sehr entscheidende Phase des Lebens –, kann man sich die besondere Schwere dieser Erkrankung sicherlich gut vorstellen. Wenn sich dann auch noch bisher verfügbare Therapieoptionen aus individuellen Gründen ausschließen oder nach einem Therapiewechsel keine weiteren Therapieoptionen mehr übrig sind, ist das eine sehr schwierige Situation für den Patienten.

Diesen Patienten bietet Upadacitinib nun eine sehr hohe Wirksamkeit, verknüpft mit einem neuen Wirkmechanismus. Dabei verbindet die stringente Kontrolle der Krankheitsaktivität eine schnelle Schmerzreduktion und eine deutliche Minderung der Bewegungseinschränkung. Hierdurch profitieren die Patienten von einer Verbesserung der Arbeitsfähigkeit und – was noch wichtiger ist – einer wesentlichen Verbesserung ihrer Lebensqualität. Basierend auf den Wirksamkeitsdaten von Upadacitinib ist dabei mit einer mindestens vergleichbaren Wirksamkeit zu den bereits zugelassenen Therapieoptionen zu rechnen. In den klinischen Daten sieht man sogar, dass diese Wirksamkeit von Upadacitinib über längere Behandlungszeiten noch weiter ansteigt. Für die Betroffenen und die Ärzte ist es nicht nur wichtig, eine wirksame Therapie zu finden, für die durchschnittlich sehr jungen Patienten ist es genauso wichtig, im späteren Krankheitsverlauf noch ausreichende Optionen für einen Therapiewechsel zu haben. Dazu benötigt es weitere Therapieoptionen mit möglichst unterschiedlichen Wirkmechanismen. Nur so kann man auch langfristig perspektivisch eine adäquate Therapie der Patienten sicherstellen.

In der AS existierten bisher nur zwei zugelassene Wirkmechanismen. Wir haben zum einen die Klasse der Interleukin17-Inhibitoren sowie die TNF-alpha-Inhibitoren, insbesondere mit Adalimumab, dem seit vielen Jahren bereits erprobten Therapiestandard. Mit Blick auf die Komplexität und insbesondere die Dauer der Erkrankung bleiben nur relativ wenige Optionen, um für den Patienten individuell, unter Berücksichtigung der Begleiterkrankung auch nach diesen vielen Therapiejahren noch eine optimale Therapie zu finden. Mit Upadacitinib steht dem Patienten nun ein sehr wirksames und sicheres Arzneimittel zur Verfügung. Mit dem neuen Wirkmechanismus ergänzt Upadacitinib die Therapielandschaft und ermöglicht insbesondere für solche Patienten eine sehr wirksame Option, für die die bisherigen Therapieoptionen nicht ausgereicht haben. – Damit kommen wir zum Schluss und bedanken uns.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Claes, für diese Einführung. Bevor wir in die allgemeine Frage-und-Antwort-Runde eintreten, zunächst eine allgemeine Frage an Frau Dr. Kiltz: Frau Kiltz, wir haben gerade die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers gehört. Wir kennen auch die Dossierbewertung des IQWiG und die Evidenzlage. Deshalb meine Fragestellung an Sie: Wie schätzen Sie den Stellenwert von Upadacitinib im Anwendungsgebiet, auch in Abgrenzung zu zugelassenen IL17-Inhibitoren, hier konkret Ixekizumab, ein? Wie kann man sich das in der Behandlungsrealität vorstellen?

Zweite Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Gibt es bei Ihnen irgendwelche Planungen, die in die Richtung gehen könnten, dass Upadacitinib in der Indikation AS möglicherweise noch in direkt vergleichenden Studien gegenüber der zVT gegenübergestellt wird, oder ist aus Ihrer Sicht jetzt das

Ende der Fahnenstange, um das einmal platt zu formulieren, erreicht und es gibt da keine weiteren Studien?

Ich würde aber zunächst Frau Dr. Kiltz bitten, uns ein wenig zur Einordnung des Wirkstoffs in den klassischen Behandlungsregimen, auch mit Blick auf IL17-Inhibitoren darzustellen. – Frau Dr. Kiltz, Sie haben das Wort.

**Frau Dr. Kiltz (DGR):** Vielen Dank. – Das kann ich gerne machen. Wir haben sowohl über die nationalen als auch internationalen Leitlinien Empfehlungen, wie Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität zu behandeln sind. NSAR ist als Erstlinientherapie gesetzt. Bei Versagen von mindestens zwei NSAR über einen Mindestzeitraum von vier Wochen muss man sich entscheiden: Ist die Krankheitsaktivität weiterhin erhöht oder nicht? Wenn dies der Fall ist, dann können wir die Therapie eskalieren. Bisher standen dafür die Biologika zur Verfügung, wobei TNF-Inhibitoren und Interleukin17-Inhibitoren eine Subgruppe dieser Biologika sind, weil sie jeweils ein anderes Zytokin blockieren. Wir wissen aus Registerdaten zum Beispiel, dass ein relevanter Anteil an Patienten zum einen primär nicht anspricht, aber noch häufiger im Verlauf der Zeit einen sekundären Wirkverlust zeigt. Das betrifft bis zu 50 Prozent der Patienten innerhalb von zwei Jahren, sodass ein Wechsel des Präparates ansteht, sodass hier unbestreitbar ein Patientenbedarf besteht, noch weitere Therapiemodalitäten zur Verfügung zu haben.

Die angesprochenen Biologika sind subkutan bzw. teilweise auch i. v. zu applizierende Medikamente, was für einen Teil der Patienten schon eine größere Hürde darstellt. Dem begegnen wir im Klinikalltag durch Trainingsmaßnahmen, Edukation und Anleitung. Die Versorgungssituation zeichnet sich dadurch aus, dass wir als Ziel das Erreichen einer Remission haben, die aber mit den letztlich zur Verfügung stehenden Biologika nur bei einem geringeren Teil der Patienten erreicht werden kann. Das hat nicht nur etwas mit den bestehenden Medikamenten zu tun, sondern vielmehr mit der Versorgungssituation, dass Patienten doch noch weiterhin relativ spät korrekt diagnostiziert werden und dann eine zielgerichtete Therapie erhalten.

Trotz allem besteht natürlich der Bedarf, mehrere Wirkprinzipien zur Verfügung stehen zu haben. Der JAK-Inhibitor Upadacitinib, um den es heute geht, ist eine Möglichkeit, dieses Therapiespektrum zu erweitern, zum einen, weil es ein neues Wirkprinzip für die axiale Spondyloarthritis ist. Der Vorteil ist: Wir kennen das Medikament bereits aus der Zulassung bei der rheumatoiden Arthritis und die Substanzklasse durch die Zulassung von Tofacitinib und Baricitinib für die rheumatoide Arthritis seit mehreren Jahren und haben damit gute Erfahrungen gemacht. Da ist zum einen bei der rheumatoiden Arthritis ein relativ zügiges Wirkansprechen festzustellen. Das sehen wir jetzt hier auch in der Zulassungsstudie mit der ankylosierenden Spondylitis, wie auch AbbVie schon dargestellt hat, dass sich die Schmerzwerte bei einem Patienten schon innerhalb der ersten zwei bis vier Wochen substantiell verringern. Das ist ein sehr wichtiges Ergebnis für die Patienten.

Dann ist noch hinzuzufügen, aus Sicht der Kliniker ist es mit diesem oral verfügbaren Medikament wichtig, dass wir jetzt erstmalig einen Wirkprinzip haben, bei dem wir Tabletten verordnen und die subkutanen Applikationen vermeiden können, um den Patienten auch die Angst vor Spritzen oder die das Handling ansonsten zu kompliziert fanden, eine wirkliche Therapiealternative anbieten zu können. Aus der Versorgungssituation steht hier die Indikation für die ankylosierende Spondylitis zur Diskussion. Das ist jetzt Stand der Dinge. So ist auch immer der Vorgang. Aber natürlich würden wir gerne auch die gesamte Indikation mit der nicht-röntgenologischen axialen Spondyloarthritis haben. Die Leitlinie unterscheidet auch nicht mehr den Schweregrad. Das ist dem formalen Kriterium der Zulassungsschritte geschuldet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Kiltz, für diesen Überblick. – Jetzt hat sich Frau Gaupel gemeldet, ich nehme an, zu Frage 2 Studienplanung, also ist da noch irgendwas in der Planung. Dann wäre Frau Bickel von der KBV dran. – Frau Gaupel, bitte.

**Frau Dr. Gaupel (AbbVie):** Es sind keine aktiv kontrollierten Studien in der ankylosierenden Spondylitis geplant. Was wir allerdings momentan durchführen, ist eine Untersuchung zur Wirksamkeit und Verträglichkeit in einer placebokontrollierten Studie bei den Patienten, die schon eine Unverträglichkeit bzw. ein unzureichendes Ansprechen gegenüber einem Biologikum gezeigt haben. Zudem laufen auch die Untersuchungen zur Langzeitwirksamkeit und Sicherheit in der SELECT-AXIS-1-Studie, also der Studie, die das bei Biologika-naiven Patienten untersucht, natürlich noch weiter. Die Daten hatten wir im Dossier dargestellt. Sie zeigen, dass wir unter Upadacitinib eine schnelle Schmerzreduktion und eine stringente Krankheitskontrolle erhalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Gaupel. – Jetzt habe ich Frau Bickel, KBV.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Die Studie war erstens placebokontrolliert, und zweitens dauerte die kontrollierte Phase nur 14 Wochen. Ich muss sagen, ich finde insgesamt – das haben wir auch schon bei dem anderen Wirkstoff, den wir vor kurzem bei der axialen Spondyloarthritis bewertet haben – die Studienlage immer sehr dürftig. Sie haben jetzt eine andere Studie in einem anderen Therapiegebiet zur Psoriasis-Arthritis vorgelegt, die 54 Wochen ging und die nicht placebokontrolliert, sondern mit Adalimumab gelaufen ist. Ich würde gerne wissen, warum hier kein aktiver Komparator gewählt wurde und warum die vergleichende Phase nur 14 Wochen dauerte; denn Sie haben eben ausgeführt, das ist eine Erkrankung, die lange dauert. Diese Patienten und Patientinnen haben einen langen Beschwerdeweg. Vor diesem Hintergrund wundert mich doch das Studiendesign.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Frau Claes von AbbVie, bitte.

**Frau Dr. Claes (AbbVie):** Ich würde gerne auf den ersten Teil noch einmal eingehen. Sie haben gefragt, warum wir letztendlich die placebokontrollierte Studie aufgesetzt haben und keine direkt vergleichende Studie. Bei der AS haben wir natürlich eine Erkrankung mit einem sehr hohen medizinischen Bedarf, insbesondere auf neue Wirkmechanismen. Ich hatte eingangs erwähnt, dass wir nur diese zwei Wirkmechanismen prinzipiell zur Verfügung hatten. Unser Ziel war, den Patienten sehr schnell eine neue Perspektive bieten zu können. Das haben wir im Einklang mit der EMA aufgesetzt. Es kam nun diese placebokontrollierte Studie auf, auf deren Basis wir die Zulassung erreicht haben. – Ich schaue noch mal zu unserem Mediziner, ob er noch etwas zu der Dauer der Studie sagen kann, wenn das für Sie in Ordnung ist, Herr Hecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, gern.

**Herr Dr. Holland (AbbVie):** Grundsätzlich müssen wir sehen, dass die vorliegende Studie, die SELECT-AXIS-1-Studie, als Phase-II-/Phase-III-Studie geplant war. Aufgrund des von Frau Kiltz beschriebenen hohen Needs und der guten Ergebnisse, die wir haben, hat sich für uns überraschend die Möglichkeit ergeben, schon mit dieser Studie eine Zulassung zu erhalten, auch mit dem kurzen Zeitpunkt zu den 14 Wochen. Wie von Frau Gaupel angesprochen, läuft das Entwicklungsprogramm weiter. Wir haben die Studie SELECT-AXIS-2, die sich mit den Patienten mit einem unzureichenden Anspre-

chen auf Biologika befasst und auch mit den Patienten mit nicht-röntgenologischer Manifestation, so dass wir hier nach gegebener Zeit doch eine sowohl breitere Patientenpopulation als auch längere Zeiträume an Daten vorliegen haben werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Bickel Nachfrage, dann Frau Teupen und Herr Kaiser vom IQWiG auch dazu. – Fangen wir mit Frau Bickel an.

**Frau Bickel:** Ja, das mag für die Zulassungsfragen ausreichen. Aber wir haben es hier mit einer Zusatznutzenbewertung zu tun. Es gibt auch Studiendesigns, indem man einen Placeboarm laufen lässt und trotzdem eine aktive Kontrolle gleichzeitig fährt. Ich muss sagen, ich finde es verwunderlich, wenn Sie vom Medical Need sprechen. Ja, das mag nachvollziehbar sein, aber trotzdem interessiert uns natürlich: Was ist eigentlich der Mehrwert, oder gibt es überhaupt einen datenbasierten Mehrwert einer Therapie von Upadacitinib gegenüber – sagen wir mal – herkömmlichen TNF-alpha-Blockern?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel, für diese Kommentierung. – Wir haben jetzt noch Frau Teupen und Herrn Kaiser, dann, Herr Holland, würde ich Ihnen das Wort geben. – Frau Teupen auch dazu, dann Herr Kaiser vom IQWiG.

**Frau Teupen:** Ja, vielen Dank, auch dazu. – Ähnlich vielleicht wie Frau Bickel es ausgeführt hat: Schade, dass wir nur eine placebokontrollierte Studie haben. Sie haben als pharmazeutischer Unternehmer ausgeführt, dass Lebensqualität, Morbidität so wichtig sind. Wir haben jetzt wirklich keine Daten dazu. Deshalb wäre unsere Frage an Frau Dr. Kiltz, wie denn Ihre Erfahrungen sind. Das ist vielleicht datenbasiert, aber dass man Hinweise hat, weil das Daten sind, die wir an der Stelle leider nicht haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Teupen. – Wie gesagt, wir sammeln; jetzt Herr Kaiser, und dann würde ich Frau Kiltz und Herrn Holland von AbbVie das Wort geben. – Bitte schön, Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Frau Bickel hat den einen Punkt angesprochen. Natürlich kann man Studien auch so designen, dass man von Anfang an Anforderungen einer Nutzenbewertung berücksichtigt. Ich fühle mich ein wenig an die Diskussion bei AMNOG vor 10 Jahren erinnert, wo gesagt wurde, na ja, aber häufig werden die Studien nicht anerkannt. Wir sind aber in einer ganz anderen Situation. In der Hälfte der Fälle werden keine Studien für die Nutzenbewertung durchgeführt. Das müssen wir leider auch hier konstatieren. Sie beschreiben es selber, Sie haben es mit der EMA abgemacht. Offensichtlich haben Sie aber keine Studienplanung gemacht, die für die Nutzenbewertung war, zum Beispiel mit dem G-BA. Das ist bedauerlich. Selbst wenn Sie kurzfristig diese Zulassungschance gesehen haben, wie Sie das beschreiben, ist es aus inhaltlichen Gründen trotzdem sinnvoll, entsprechende Daten zu generieren. Sie hätten parallel zum Start des Zulassungsverfahrens eine andere Studie beginnen können. Insofern muss ich sagen: Leider ist es so, wie wir das in manchen Situationen schon zu Beginn des AMNOG hatten, als gesagt wurde: Wir brauchen eine neue Übergangsphase, aber das ist offensichtlich doch nicht der Grund, sondern es geht darum, für die Zulassung etwas zu machen, aber nicht für die Nutzenbewertung. Das ist schade, und zwar vor allem schade für die Patientinnen und Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kaiser. – Jetzt würde ich Herrn Holland von AbbVie das Wort geben und dann Frau Kiltz zu der Frage von Frau Teupen. Frau Teupen hatte ausdrücklich gesagt, wir haben keine Daten, aber so Bauchvidenz, was Verträglichkeit, Lebensqualität der Patientinnen und Patienten angeht etc. pp. – Aber zunächst Herr Holland, bitte.

**Herr Dr. Holland (AbbVie):** Grundsätzlich sind wir ähnlicher Meinung, dass wir als Unternehmen immer bestrebt sind, direkt vergleichende Studien im aktiven Komparator vorzulegen. Wir haben, denke ich, in den vorangegangenen Indikationen sehr gut unter Beweis gestellt, dass wir das tun und diesen Anspruch an uns haben. Nur muss man sagen: Es ist in einem Gesamtgefüge nicht immer machbar und auch nicht immer durchsetzbar. Von der Seite her sind wir in dieser Situation, wie wir sie haben. Wir haben die Evidenzlage, die wir haben, die uns aber wiederum zeigt, dass wir ein gut untersuchtes Präparat mit einem sehr konsistenten Sicherheitsprofil und einer starken Wirksamkeit auf die Hauptmanifestation haben. Wir sehen eine schnelle Reduktion von Schmerz und Entzündung und daraus resultierend eine verbesserte Funktion und krankheitsbasierte Lebensqualität.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Holland. – Dann noch einmal an Frau Kiltz: Gibt es, sage ich mal, nicht evidenzbasiert, aber vom Gefühl her aus Ihrer Sicht Erkenntnisse, die Frau Teupens Frage beantworten könnten? Wie sieht es mit der Lebensqualität der Patienten und anderen Dingen aus?

**Frau Dr. Kiltz (DGR):** Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass ich mehr eine Bauchgefühlantwort gebe als eine datenbasierte Antwort. Ich liebe doch gerne, datengestützte Antworten zu geben, das ist argumentativ einfacher.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir auch, nur wir sind wegen des Placebokontrollarms alle gemeinsam auf Bauevidenz angewiesen.

**Frau Dr. Kiltz (DGR):** Ja. – Was wir bei den Patienten sowohl unter Studienbedingungen, aber auch in der klinischen Versorgung sehen, ist, dass Schmerz und Funktionseinschränkungen die Hauptkomponenten sind, die die reduzierte Lebensqualität der Patienten bedingen. Eingangs ist schon erwähnt worden, dass wir es überwiegend mit einem recht jungen Patientenkollektiv zu tun haben. In den Studien sind die Patienten häufig 35 bis 45 Jahre alt, in der klinischen Versorgung behandeln wir aber durchaus Patienten ab 20 Jahren aufwärts. Hier sehen wir doch eine sehr deutliche Einschränkung der Lebensqualität. Was wir sowohl unter Biologika als auch JAK-Inhibitoren sehen, ist, dass mit Rückgang der Schmerzsymptomatik und der inflammatorischen Komponente die Lebensqualität deutlich und auch langanhaltend ansteigt. Das sehen wir auch in der Upadacitinib-Studie. Wir sehen es jetzt in dem begrenzten Umfang, in dem ich selber Patienten behandelt habe – solange ist das Medikament noch nicht zugelassen –, dass die Patienten wirklich sehr schnell ansprechen. Das ist nach meinem Gefühl noch mal wie so eine Art Trigger, dass die Patienten nicht drei Monate warten müssen, bis die erste Schmerzverbesserung zu erreichen ist, sondern schon relativ schnell das Gefühl haben: Ah, da tut sich etwas und dann einfach positiver gestimmt sind und vielleicht deshalb die Lebensqualität gut bewerten. Die körperliche Funktionsfähigkeit steigt auch. Sie nimmt zu, weil die Patienten sich nicht mehr schmerzbedingt weniger bewegen können.

Allerdings die Einschränkung: Die Studie ist in der Biologika-naiven Population gelaufen. In der klinischen Versorgung sehen wir häufiger Patienten, die schon Biologika-erfahren sind, bei denen die Ansprechraten vielleicht etwas anders sein können als in einer bio-naiven Population. Dazu gibt es aber keine Studiendaten. – Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage etwas.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, herzlichen Dank, Frau Kiltz. – Jetzt Frau Bickel, KBV.

**Frau Bickel:** Ich habe auch eine Frage an Sie, Frau Dr. Kiltz. Sie sprachen eben davon, dass man unbedingt neue Wirkprinzipien braucht. Wir haben es jetzt mit Upadacitinib, mit anderen JAK-Inhibitoren zu tun. Ich habe eine Frage. Wenn ein Patient auf einen TNF-alpha-Blocker unzureichend

angesprochen hat, würden Sie definitiv auf ein anderes Wirkprinzip wechseln, oder wechseln Sie auch innerhalb der Wirkstoffe der TNF-alpha-Blocker noch mal den Wirkstoff?

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

**Frau Dr. Kiltz (DGR):** Die Studienlage zeigt eindeutig, dass, wenn wir switchen, den ersten Switch machen, egal, was wir machen, das nächste Medikament, das wir wählen, wird eine niedrigere Ansprechrate haben, verglichen mit der Ansprechrate des ersten Medikaments. Wenn wir innerhalb des Wirkprinzips wechseln, dann sehen wir zwischen 1., 2., 3., 4., 5. TNF – gibt es ja auch – jeweils immer eine graduelle Abnahme des Therapieansprechens. Wir bevorzugen daher einen Wechsel auf ein anderes Wirkprinzip und lassen uns durch die verschiedenen anderen Manifestationen leiten. Die Patienten haben nicht nur die Achsenskelett-Entzündung, sondern können auch noch Entzündungen im Bereich der Augen-, Darm- und Hautachse haben. Da spielt die Auswahl des Wirkprinzips auch eine Rolle. Aber grundsätzlich tendieren wir dazu, ein anderes Wirkprinzip zu wählen und nicht noch denselben TNF oder wenn wir mit IL17 gestartet sind, noch auf einen zweiten IL17 zu wechseln.

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

**Frau Bickel:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann Herr Kaiser, IQWiG.

**Herr Dr. Kaiser:** Eine kurze Nachfrage dazu, Frau Kiltz: Gibt es dazu vergleichende Studien? Können Sie eine dazu zitieren?

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

**Frau Dr. Kiltz (DGR):** Es gibt keine vergleichenden Studien. Es gibt eine Metaanalyse, die die Ansprechraten und die Gründe für die Ansprechraten untersucht hat. Der sekundäre Wirkverlust ist der größte Grund für den Wechsel, aber auch unerwünschte Wirkungen sind der zweite Baustein, der einen Wechsel bedingen kann. Aber es gibt keinen Vergleich, bei dem dann das Therapieansprechen größer oder kleiner versus IL17 versus TNF ist. Man sieht jeweils nur eine jeweilige Abnahme der Ansprechraten.

**Herr Dr. Kaiser:** Danke.

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

**Frau Ahrens:** Guten Tag! Ich habe eine Frage an Frau Dr. Kiltz mit einer Anschlussfrage an den pU. Wie beurteilen Sie das Sicherheitsprofil von Upadacitinib, und zwar vor dem Hintergrund zu dem Sicherheitsprofil der JAK-Inhibitoren als Klasse. Die neuen Sicherheitsdaten von Tofacitinib liegen vor. Das ist ein anderer Wirkstoff, aber aus dieser gleichen Klasse. In der Studie ORAL SURVEILLANCE wurden Sicherheitsbedenken im Hinblick auf die Malignome bestätigt. – Dann quasi im Anschluss für den pU, ob zu Upadacitinib noch Langzeitsicherheitsstudien geplant sind, eventuell auch in anderen Therapiegebieten, um diese Frage näher zu beleuchten. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Ahrens. – Zunächst Frau Kiltz und dann der pU. – Bitte schön, Frau Kiltz.

**Frau Dr. Kiltz (DGR):** Die Sicherheitsdaten liegen vor, die muss ich, denke ich, nicht noch einmal einzeln aufführen. Aber natürlich spielen in der Verordnung der Medikamente auch die Sicherheitsdaten oder die Bewertung der Sicherheitsdaten durch den verordnenden Arzt eine Rolle. Da müssen wir schon sagen: Wir schauen genau, ob wir das Medikament verordnen können. Bei der rheumatoiden Arthritis gibt es auch eine Altersgrenze, bei der wir vorsichtiger werden. Das haben wir bei der axialen SpA auch als Möglichkeit. Wir sehen bei unseren Patienten eher junge Patienten. Aber natürlich altern unsere Patienten auch und gerade, wenn wir Patienten haben, die schon fünf, sechs Switches hinter sich haben und dann Upadacitinib als letzte Möglichkeit noch übrigbleibt, werden wir auch da tendenziell ältere Patienten einordnen. Wir müssen schauen: Können wir das Nebenwirkungsrisiko vertreten und dem Patienten das entsprechende Medikament empfehlen? Hier würden wir uns als Kliniker auch Langzeitdaten wünschen, um eine Sicherheit zu bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Kiltz. – Herr Holland, bitte.

**Herr Dr. Holland (AbbVie):** Einmal zum Thema der Sicherheit in der SELECT-AXIS-1-Studie: In der vorliegenden Studie hatten wir keine Nebenwirkungen im Bereich der thromboembolischen, der kardiovaskulären oder der malignen Ereignisse zur Woche 14. In der Woche 64 gab es einen Patienten, der ein sogenanntes -squamous-cell carcinoma entwickelt hat. Es war eine langjährige Raucherin, 40 Jahre ein Päckchen täglich. Es wurde vom Investigator und vom Adjudication-Committee als nicht studienmedikationsverursacht betrachtet. Wenn wir den Kontext etwas breiter spannen, so haben wir inzwischen aus den anderen Indikationen für Upadacitinib Langzeitsicherheitsdaten viereinhalb Jahre, das sind über 10.000 Patientenjahre, was für ein so junges Präparat außergewöhnlich viel ist; das wurde in der letzten Woche auf dem Europäischen Rheumakongress publiziert.

Auch hier sehen wir im Vergleich zu Adalimumab keine Erhöhung von kardiovaskulären Ereignissen, von thromboembolischen Ereignissen, keine Erhöhung von schweren Infektionen oder auch von malignen Ereignissen. Natürlich sind wir bestrebt, immer noch längere Sicherheitsdaten zu erheben; deshalb wurde die direkt vergleichende Studie in der rheumatoiden Arthritis, die SELECT-COMPARE-Studie, auf zehn Jahre verlängert. Das heißt, wir werden über zehn Jahre vergleichende Studien im klinischen Setting vorlegen können. Darüber hinaus sind wir auch Teil des deutschen RABBIT-Registers, das der Sicherheit der Therapieoptionen verschrieben hat. Dieses Register unterstützen wir. Seit dem ersten Tag der Zulassung von Upadacitinib werden hier Daten gesammelt, um zu gegebener Zeit entsprechende Langzeitevidenz vorlegen zu können.

Was den angesprochenen Punkt zu Tofacitinib angeht, müssen wir sagen: Bei den JAK-Inhibitoren handelt es sich um kleine Moleküle, die strukturell unterschiedlich sind und dementsprechend distinkte pharmakokinetische und toxikologische Ereignisse oder Eigenschaften haben. Das zeigt sich beispielsweise im unterschiedlichen Selektivitätsprofil der verschiedenen JAK-Inhibitoren, sodass es durchaus vorstellbar ist, dass es Unterschiede im Bereich Wirksamkeit oder in dem von Ihnen angesprochenen Bereich der Sicherheit gibt. Das ist die Situation, die wir haben. Es ist gut untersucht, wir sehen ein unter Adalimumab vergleichbares Sicherheitsprofil über viereinhalb Jahre, über 10.000 Patientenjahre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Holland. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Anschlussfrage an Frau Dr. Kiltz: Sehen Sie das auch eher als Klasseneffekt an, was das Sicherheitsprofil angeht, oder glauben Sie, dass das aufgrund unterschiedlicher Wirkweise etc. möglicherweise eher ein Substanzeffekt von Tofacitinib ist?

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

**Frau Dr. Kiltz (DGR):** Aufgrund der unterschiedlichen Molekülstrukturen glaube ich eher, dass es ein Substanzeffekt ist. Die Daten sind doch unterschiedlich, sodass ich nicht von einem reinen Klasseneffekt ausgehe. Es wird sicherlich Sicherheitsaspekte geben, die auch innerhalb der Klasse geteilt werden. Aber für die einzelnen Medikamente sehe ich im Moment mehr Hinweise dafür, dass das ein Substanzeffekt sein könnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Kiltz. – Dann schaue ich in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich dem pU, wenn Sie es wünschen, noch einmal die Möglichkeit geben, kurz aus Ihrer Sicht auf die wesentlichen Punkte hinzuweisen. Dann müssten wir uns ausloggen und für die nächste Anhörung wieder neu einloggen. – Wer möchte für den pU? – Bitte schön, Frau Claes.

**Frau Dr. Claes (AbbVie):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich denke, die wesentlichen Punkte haben wir im Eingangsstatement sehr ausführlich adressiert. Deshalb möchten wir uns zum Ende noch ganz kurzfassen. Wir haben mit der AS sicherlich eine schwere Erkrankung, die mit starken Schmerzen und Beeinträchtigungen einhergeht. Durch Upadacitinib steht nun ein neuer Wirkmechanismus zur Verfügung, der die bestehende Therapielandschaft ergänzt. Die Behandlung mit Upadacitinib führt zu dieser stringenter Krankheitskontrolle mit einer schnellen und anhaltenden Schmerzreduktion, einer Minderung der Bewegungseinschränkungen und der Verbesserung der Lebensqualität. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben, auch an die klinische Expertin. Ganz herzlichen Dank. Dann würde ich diese Anhörung beenden. Wir müssen jetzt alle rausgehen und uns für die nächste Anhörung wieder einloggen. Die beginnen wir in zwei Minuten. Bis gleich.

Schluss der Anhörung: 10:38 Uhr