



Mündliche Anhörung

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

hier: Upadacitinib (D-712)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 10. Januar 2022

von 10:00 Uhr bis 10:43 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Claes
Frau Dr. Sternberg
Frau Dr. Lupp
Frau Sellenthin

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG):**

Herr Prof. Dr. Augustin
Herr Prof. Dr. Thaci
Herr Dr. von Kiedrowski
Herr Prof. Dr. Werfel

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

Frau PD Dr. Bucher Cavalcanti
Frau Dr. Figueroa

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Schnitzer
Frau Dr. Scheumann

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

Herr Dr. Macheleidt
Frau Dr. Link

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

Herr Dr. Diemert
Herr Dr. Dykukha

Angemeldeter Teilnehmender der Firma **Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:**

Herr Bahr

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.:**

Herr Dr. Rasch

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ich wünsche Ihnen noch ein gutes neues Jahr. Wir müssen heute pünktlich beginnen, weil wir insgesamt acht Anhörungen haben. Deshalb ist es gut, dass wir am Anfang sofort im Zeitplan bleiben. Erste Anhörung heute: Neues Anwendungsgebiet von Upadacitinib zur Behandlung der atopischen Dermatitis. Basis der Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. November des vergangenen Jahres. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer AbbVie, als weitere pharmazeutische Unternehmer Almirall, LEO Pharma, Medac, Novartis und Sanofi, von den Fachgesellschaften die Deutsche Dermatologische Gesellschaft und die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wieder lästigerweise die Anwesenheit kontrollieren, weil wir ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten zugeschaltet sein zum einen Frau Dr. Claes, Frau Dr. Sternberg, Frau Dr. Lupp und Frau Sellenthin, für die DDG Herr Professor Dr. Augustin, Herr Professor Dr. Thaci – fehlt noch, mache ich mal ein Fragezeichen –, Herr Dr. von Kiedrowski

(Professor Dr. Augustin, DDG: Herr Thaci ist gerade dazugekommen!)

– okay, Herrn Thaci, haben wir, dann mache ich bei Herrn Kiedrowski ein Fragezeichen –, Herr Professor Dr. Werfel, für Novartis Frau PD Dr. Bucher Cavalcanti und Frau Dr. Figueroa, für Sanofi Herr Dr. Schnitzer und Frau Dr. Scheumann, für LEO Pharma Herr Dr. Macheleidt und Frau Dr. Link, Herr Dr. Diemert und Herr Dr. Dykukha für Almirall, Herr Bahr für Medac sowie Herr Dr. Rasch für den vfa. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Dann frage ich noch einmal nach Herrn Kiedrowski.

(Herr Dr. von Kiedrowski: Der ist anwesend!)

Guten Morgen! – Dann haben wir Sie alle an Bord. Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht einleitend die wesentlichen Punkte zu adressieren, die zum Dossier und zur Dossierbewertung zu sagen sind, und danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für AbbVie? – Frau Dr. Claes, bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Claes (AbbVie): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Auch von uns zunächst einmal ein frohes neues Jahr. Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, dass wir heute wieder zu Upadacitinib Stellung nehmen können, diesmal in der atopischen Dermatitis. Bevor wir beginnen, würden wir gerne – Ihre Zustimmung, Herr Professor Hecken, vorausgesetzt – eine kurze Vorstellungsrunde machen. – Mein Name ist Anne-Kathrin Claes, ich leite bei AbbVie das Nutzendossierteam für die immunologischen Arzneimittel im Bereich Marktzugang; damit übergebe ich an meine Kollegin.

Frau Dr. Sternberg (AbbVie): Danke schön. – Guten Morgen! Mein Name ist Kati Sternberg, ich bin Statistikerin bei AbbVie, ich leite die Gruppe Statistik in der Nutzenbewertung und bin heute zuständig für alle statistischen und methodischen Fragen. Damit gebe ich weiter an meine Kollegin, Frau Sellenthin.

Frau Sellenthin (AbbVie): Guten Morgen! Mein Name ist Wendy Sellenthin, ich habe das Nutzendossier geleitet und bin daher heute für alle Fragen rund um das Dossier zuständig. Damit übergebe ich an meine Kollegin, Frau Lupp.

Frau Dr. Lupp (AbbVie): Vielen Dank, Frau Sellenthin. – Auch von mir einen schönen guten Morgen, und ich wünsche Ihnen ein gesundes neues Jahr. Mein Name ist Corina Lupp. Ich

habe am Dossier für die frühe Nutzenbewertung mitgearbeitet und vertrete heute für AbbVie die Medizinabteilung. – Vielen Dank.

Frau Dr. Claes (AbbVie): Vielen Dank. – Upadacitinib ist bereits seit einigen Jahren in der Versorgung angekommen. Nun kommt eine weitere, inzwischen bereits die vierte Indikation hinzu. Für die mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis ist Upadacitinib für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zugelassen, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Auch für diese Nutzenbewertung haben wir wieder eine direkt vergleichende randomisierte Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, auf die wir gleich zu sprechen kommen. Ich werde heute drei Themen adressieren: 1. die Bedeutung der atopischen Dermatitis, 2. die hohe Wirksamkeit von Upadacitinib, und 3. möchte ich drei Aspekte aus der Nutzenbewertung des IQWiG adressieren.

Zum ersten Punkt: Die atopische Dermatitis ist eine schwerwiegende chronisch entzündliche Hauterkrankung, die oftmals gut sichtbare Hautregionen wie beispielsweise das Gesicht betrifft und dementsprechend zu vielen Einschränkungen im Alltag führt. Ich möchte heute insbesondere auf den unerträglichen Juckreiz, eines der Leidsymptome eingehen, denn diesen empfinden die Betroffenen als besonders belastend. Der Juckreiz ist um ein Vielfaches schwerer, als man es beispielsweise von einem schlimmen entzündeten Mückenstich kennt. Stellen Sie sich vor, Sie sind von Hunderten solchen Mückenstichen übersät; das kommt noch nicht mal annäherungsweise an den Juckreiz heran, unter dem die Betroffenen leiden. Er ist so stark, dass die Betroffenen kaum den Drang unterdrücken können, sich zu kratzen. Sie liegen selbst nachts wach und kratzen sich bis auf das Fleisch blutig. Der Schmerz durch das Kratzen überdeckt kurzfristig den Juckreiz. Auf Dauer verstärkt das Kratzen allerdings die Beschwerden der atopischen Dermatitis. Die Betroffenen finden sich in einem unerträglichen Teufelskreis aus Jucken, Kratzen und neuen Entzündungen der Haut wieder. Unter welchem Leidensdruck die Betroffenen stehen und welche starke Belastung dieser Juckreiz in der atopischen Dermatitis spielt, ist, denke ich, offensichtlich.

Ich komme jetzt auf den zweiten Punkt zu sprechen, wie Upadacitinib diesen Leidensdruck verringern kann. Upadacitinib bietet den Patienten nun die Chance, diesen schweren Juckreiz, die Hautläsionen und damit die schwere Krankheitslast nicht nur deutlich, sondern auch schnell und lang anhaltend zu verbessern. Bereits nach wenigen Tagen berichten Patienten, dass der schwerwiegende Juckreiz bereits spürbar gelindert wurde. Den Patienten steht nun ein Medikament zur Verfügung, das den Juckreiz nicht nur etwas lindern, sondern stoppen kann. Damit kann der belastende Teufelskreis aus Juckreiz, Kratzen und Entzündungen endlich durchbrochen werden. Das ist für die Patienten eine enorme Erleichterung.

Die sehr hohe Wirksamkeit sowie die deutliche Überlegenheit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Dupilumab demonstriert Upadacitinib in einer direkt vergleichenden Studie. So zeigen die Daten, dass der Juckreiz bei dreimal so vielen Patienten unter Upadacitinib im Vergleich zu Dupilumab komplett abgeklungen war. Auch die Hautläsionen wurden unter der Therapie mit Upadacitinib deutlich verbessert. Upadacitinib ermöglichte im Vergleich zu Dupilumab doppelt so vielen Patienten sogar eine vollständige erscheinungsfreie Haut. Für den Patienten bietet diese hohe Wirksamkeit eine neu gewonnene Freiheit: Ihr Alltag wird nicht mehr von dem quälenden Juckreiz und der Erkrankung dominiert. Upadacitinib zeigt somit einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Dupilumab.

Zum Ende komme ich noch auf zwei Aspekte aus der Nutzenbewertung zu sprechen. Den erheblichen Zusatznutzen in der Wirksamkeit sieht auch das IQWiG. Bei der Aussage zum Zusatznutzen hat das IQWiG jedoch eine Unterscheidung nach der Dosierung vorgenommen. Diese Ansicht teilen wir nicht. Für die hier zu bewertende Patientenpopulation sind beide Dosierungen gleichermaßen zugelassen und zeigen eine hohe Wirksamkeit sowie eine Überlegenheit gegen Dupilumab. Um dies zu unterstreichen, haben wir in unserer Stellungnahme ergänzende Daten zur 15-mg-Dosis gegenüber Dupilumab vorgelegt. Die Überlegenheit von Upadacitinib gegenüber Dupilumab zeigt sich für die 15-mg-Dosierung genauso wie bei der

30-mg-Dosierung. Für beide Dosierungen ist ein erheblicher Zusatznutzen für den Endpunkt Juckreiz vorhanden. Daher ist ein Zusatznutzen für alle Erwachsenen, unabhängig von der Dosierung und entsprechend für die Jugendlichen abzuleiten.

Nun gehe ich auf den zweiten Punkt aus der Nutzenbewertung ein. Das IQWiG leitet bei Frauen aufgrund seiner Interpretation der schweren unerwünschten Ereignisse einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu einem erheblichen Zusatznutzen bei Männern ab. Die Interpretation der Daten teilen wir nicht. In der vorliegenden Datensituation lässt sich für den statistischen Unterschied bei der Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse keine eindeutige Patientenrelevanz erkennen. Entsprechend liegen keine Gründe vor, die eine Herabstufung des Zusatznutzens für Frauen durch die erheblichen Vorteile in der Symptomatik rechtfertigen.

Damit komme ich zum Ende. Upadacitinib bietet in beiden Dosierungen gegenüber Dupilumab einen erheblichen Mehrwert für die Patienten mit einer mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis. Insbesondere bei den Leidsymptomen Juckreiz und den Hautläsionen profitieren die Patienten durch Upadacitinib von einer bisher noch nicht erreichten großen Verbesserung, nämlich Symptombefreiheit. Auf der Grundlage dieser Daten lässt sich für Upadacitinib für alle Patienten im Anwendungsgebiet ein erheblicher Zusatznutzen ableiten. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit, und wir freuen uns auf die anschließende Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Claes, für diese Einführung. Ich hätte daran anknüpfend sofort die erste Frage an die Kliniker. Sie sind darauf eingegangen, Frau Dr. Claes, dass das IQWiG einen Unterschied zwischen Frauen und Männern sieht. Deshalb die erste Frage an die Kliniker: Gibt es Hinweise auf Besonderheiten bei der Anwendung bei Frauen aus der klinischen Praxis, insbesondere das Sicherheitsprofil adressierend, wo das IQWiG bei Frauen Probleme sieht, die bei Männern in dieser Form nicht auftreten?

Zweiter Punkt, weil wir hier eine Zulassung für Patienten ab 12 Jahre haben und die Datenlage dünn bis nicht vorhanden ist: Gibt es aus Ihrer Sicht Unterschiede in der Krankheitsausprägung und im Krankheitsverlauf zwischen Jugendlichen und Erwachsenen? Die dritte Frage – auch das hat Frau Dr. Claes adressiert –: Was ist die regelhaft eingesetzte Dosierung bei Erwachsenen in der klinischen Praxis? Das wären drei Fragestellungen, die ich gern vor die Klammer ziehen würde, bevor wir in die Frage-und-Antwort-Runde mit den Bänken und der Patientenvertretung eintreten. – Herr Professor Thaci hat sich als Erster gemeldet und dann Herr Professor Augustin. Bitte schön, Herr Thaci.

Herr Prof. Dr. Thaci (DDG): Vielen herzlichen Dank. – Es geht um die Männer- und Frauendosierung bei allen chronisch entzündlichen Erkrankungen. In den klinischen Studien ist es immer schwieriger, Frauen im gebärfähigen Alter zu rekrutieren. Deshalb haben wir eher ältere Patientinnen, die dann eine schwerwiegende bzw. eine therapierefraktäre Form der atopischen Dermatitis aufweisen. Deshalb ist der Unterschied zwischen Männern und Frauen bei diesen Studien so enorm. Wir dachten, das sei ein Prädiktor. Das stimmt aber nicht, sondern es ist studienspezifisch: Frauen müssen doppelt Barrierschutz betreiben, und das schreckt viele Damen von der Teilnahme an den klinischen Studien ab. Aber sonst ist der Unterschied zwischen Männern und Frauen in den klinischen Studien, aber auch im Praxisalltag, wenn es um das Ansprechen geht, minimal bis kaum vorhanden; es sei denn, dass man diese lang anhaltende Erkrankung und das Alter der Patienten nicht berücksichtigt. Das sehen wir nicht nur bei der atopischen Dermatitis, sondern auch bei den anderen Erkrankungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Thaci. – Herr Augustin, dann Herr Werfel, vielleicht auch noch zu den Unterschieden Krankheitsausprägung, Krankheitsverlauf und Dosierung. – Herr Professor Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Wie Sie sagen, drei Fragen. Zu Frage eins stimme ich Herrn Professor Thaci zu. Wir sehen keine unterschiedliche Bewertungsnotwendigkeit in der Nutzenbewertung zwischen Frauen und Männern. Punkt zwei war das Ansprechen bei Jugendli-

chen im Vergleich zu Erwachsenen. Hier können wir, wenn die Dosierung entsprechend ist, für Jugendliche die Erwachsenenendaten weit überwiegend anwendbar machen, allerdings wenn die Dosierung dieselbe ist. Dann noch zum Thema: Wie machen wir das in der Praxis? In der Regel beginnen wir, wenn vom Zulassungstext vorgesehen, in der Altersgruppe 18 bis 64 Jahre, mit 30 mg und bleiben überwiegend bei dieser Dosierung; denn bei Indikationsstellung zur Systemtherapie haben wir es grundsätzlich mit sehr schweren Zuständen der Erkrankung zu tun, und da wären 15 mg nicht ausreichend. 30 mg ist die Standarddosierung, und die wird überwiegend in der Real World beibehalten.

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

Herr Prof. Dr. Werfel (DDG): Ich beginne auch mit dem Aspekt Frauen. Wenn ich das richtig verstanden habe, stützt sich das IQWiG im Wesentlichen auf die direkte Vergleichsstudie Dupilumab versus Upadacitinib. Wenn Sie sich das anschauen, dann sind die Fallzahlen sehr gering, und die Nebenwirkungen sind zum Teil solche, die nicht so ganz in das Sicherheitsprofil von Upadacitinib gehören, sodass ein wenig die Sorge besteht, dass das doch ein Zufallsbefund ist. Das ist rein numerisch in der Tabelle 14 des IQWiG-Berichts zu sehen, sodass ich Sorge habe, dass das sozusagen ein Zufallsbefund ist, der hier zuungunsten der Frauen ausgegangen ist. Von der Klinik oder von der Immunologie und meinem Verständnis vom Wirkmechanismus von Upadacitinib finde ich eigentlich keinen plausiblen Grund, warum das Risikoprofil bei Frauen anders oder höher sein sollte als bei Männern. Auch bei den Januskinase-Inhibitoren, die wir mittlerweile auch in der Dermatologie kennen, hat sich so ein Unterschied bisher nicht herausgemeldet. – Das zu den Frauen. Ich glaube, das ist der wichtigste Punkt bei dieser Besprechung heute.

Zweitens Jugendliche und Erwachsene: Wenn Sie sich die Studien zu den 15-mg-Dosierungen anschauen, dann gibt es keine Unterschiede zwischen Jugendlichen und Erwachsenen, sowohl was die Wirksamkeit als auch das Sicherheitsprofil angeht, sodass man wirklich guter Hoffnung sein kann, dass sich die Ergebnisse grundsätzlich übertragen lassen. Bei der Dosierung – das ist, glaube ich, schon gesagt worden – fangen wir mit 30 mg bei den schwer Betroffenen an und sehen dann zu, dass wir auf die 15 mg zurückgehen können, wenn sich die Haut gebessert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Werfel. – Herr Dr. von Kiedrowski, bitte.

Herr Dr. von Kiedrowski (DDG): Ich glaube, zu dem Unterschied, der im klinischen Verlauf oder im Ansprechen zwischen Männern und Frauen dargestellt wurde, ist alles gesagt, das würde ich so bestätigen. Das ist im Krankheitsbild und auch in der Anwendung des Medikaments gleich.

Bei den Kindern habe ich ebenfalls die gleiche Meinung. Der Verlauf der Erkrankung, gerade auch die Symptomscores und die Symptome selbst, also der Juckreiz, Schlafstörungen und das Ekzem sind eigentlich bei den Kindern oder Jugendlichen muss man eigentlich sagen – wir reden bei 12-Jährigen nicht mehr von Kindern, sondern von Adoleszenten –, mit den Erwachsenen gleichzusetzen, auch was die Wirkung des Medikaments in der 15-mg-Dosierung angeht. Zu der Dosis ist das Entscheidende, glaube ich, auch gesagt, wenn es um die Schwere geht. In der täglichen Anwendung im niedergelassenen Bereich, in dem Wirtschaftlichkeit vonseiten der Kostenträger ganz besonders ins Auge gefasst wird, mag es Nuancen geben. Wir reden bei der Neurodermitis grundsätzlich häufig von schwer Betroffenen. Aber es gibt da sicherlich eine gewisse Graduierung in der Schwere des Scores, in der Beeinträchtigung Lebensqualitäts-, Juckreizscores.

Deshalb wäre es denkbar, und so gibt es das Label her, dass man sich von der unteren Grenze her in die Therapie eingliedert, das heißt mit 15 mg anfängt und die 30 mg dann als Steigerungsoption hat. Das wird man sehen. Dafür ist das Medikament insgesamt noch zu frisch

auf dem Markt. Aber eigentlich ist es aus meiner Sicht gerade diese therapeutische Option, die ich als Arzt habe, gegebenenfalls mit 30 mg und dann deeskalierend bei gutem Ansprechen oder umgekehrt bei den mittelschweren Fällen mit 15 mg zunächst zu probieren und dann eine Eskalationsebene mit 30 mg zu haben. Beides ist nach dem Label möglich und wird sich letztlich in der täglichen Praxis an der aktuell vorliegenden Schwere messen. Wir reden immer von mittelschwer bis schwer Betroffenen, aber da wissen wir auch alle, dass es Graduierungen gibt. Deshalb glaube ich, dass sich in den nächsten Monaten zeigen wird, mit welchem Therapievorgehen wir bei dem einzelnen Patienten am besten zurechtkommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr von Kiedrowski. – Jetzt habe ich eine Frage von Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung, dann Frau Teupen, PatV. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Guten Morgen. – Mir ist immer noch nicht ganz klar, wie wir die Kinder anhand dieser 30-mg-Daten, die wir für Erwachsene haben, bewerten sollen. Wir haben direkt vergleichende Daten für 30 mg im Vergleich zu Dupilumab und da auch positive Effekte. Mir fällt es etwas schwer, zu verstehen, wie man diese Ergebnisse von 30 mg auf die 15-mg-Kohorte übertragen hat. Vielleicht können mir da die Kliniker helfen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. Wer möchte dazu etwas sagen? – Schweigen im Walde. Frau Bickel, da kann Ihnen keiner helfen. – Frau Sellenthin von AbbVie, zwar keine Klinikerin, aber immerhin vom pharmazeutischen Unternehmer. – Frau Sellenthin.

Frau Sellenthin (AbbVie): Wir sehen bei den Erwachsenen für beide Dosierungen eine Überlegenheit gegenüber Dupilumab. Dementsprechend kann der Evidenztransfer von Erwachsenen auf die Jugendlichen übertragen werden. Wie die Kliniker gerade gesagt haben, sehen wir ein ähnliches Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil bei Jugendlichen und Erwachsenen. Wenn wir bei den Erwachsenen den Zusatznutzen unabhängig von der Dosierung ableiten können, können wir diesen Zusatznutzen auf die Jugendlichen übertragen. Deshalb sehen wir für alle Patienten einen erheblichen Zusatznutzen.

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

Frau Nink: Es geht um die Daten, die Sie mit der Stellungnahme vorgelegt haben. Sie haben versucht, einen adjustierten indirekten Vergleich der 15-mg-Dosierung gegenüber Dupilumab über die Brücke 30 mg zu machen. Das ist für einzelne Endpunkte gemacht worden. Ich weiß an der Stelle nicht, wo ich da anfangen soll zu fragen, weil so viele Dinge für diesen adjustierten indirekten Vergleich fehlen. Wir haben keine Ähnlichkeitsprüfung, wir haben keine Homogenitätsprüfung, wir haben auch keine Ergebnisse der Einzelstudien, der Measure-Up-Studien auf der einen Seite und nur eine sehr rudimentäre methodische Beschreibung, keine Subgruppenanalysen und, wie gesagt, nur für einzelne Endpunkte. Deshalb möchte ich dem widersprechen, dass der Vorteil der 15-mg-Dosierung für die Erwachsenen gezeigt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Sternberg von AbbVie.

Frau Dr. Sternberg (AbbVie): Sie haben recht, im Rahmen der Stellungnahme war es nur möglich, einen kleinen Teil zu zeigen. Wir beziehen uns bei dem indirekten Vergleich auf Studien, die wir bereits im Dossier dargestellt haben, einmal auf die Hands-Up-Studie und dann auf die beiden Measure-Up-Studien 1 und 2, für die wir die Qualität der Studien in dem Dossier herausgestellt haben – das sind randomisierte kontrollierte verblindete Studien –, sodass wir hier ein niedriges Verzerrungspotenzial sehen. Wir haben in der Kürze der Zeit nur einen Ausdruck an Endpunkten dargestellt, haben allerdings in der Zwischenzeit ein wenig weitergerechnet, sodass wir Ihnen jetzt sagen können, dass wir in der Gesamtheit der Sicherheitsendpunkte keine signifikanten Effekte sehen, das heißt, über alle Sicherheitsge-

samtraten hinweg, sodass wir für die 15 mg ebenfalls davon ausgehen können, dass wir ein gut charakterisiertes Sicherheitsprofil haben, also analog zu den 30 mg.

Für die Wirksamkeitsendpunkte haben wir alle Endpunkte dargestellt, die das IQWiG in seiner Zusatznutzenbewertung für die 30 mg dargestellt hat. Das heißt, wir haben den Juckreiz und die Läsionen dargestellt und entsprechend den 30 mg in der stärksten und strengsten Auslegung, nämlich die vollständige Symptombefreiheit. Wir sehen hier für den Juckreiz – das muss man an dieser Stelle einmal sagen; wir wissen, es ist nur ein indirekter Vergleich, aber wir sehen ganz klare Daten –, dass die Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Symptombefreiheit für den Juckreiz für die Upadacitinib-Patienten im Vergleich zu Dupilumab 30 mg doppelt so hoch ist. Von daher können wir hier analog zu den 30 mg auf einen Zusatznutzen schließen und haben damit für beide Dosierungen einen Zusatznutzen gezeigt, sodass wir unabhängig von der Dosierung auf einen Zusatznutzen schließen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Sternberg. – Frau Nink, Sie möchten darauf replizieren? Bitte schön, und dann würde ich wieder an Frau Bickel zurückgeben.

Frau Nink: Vielen Dank. – Ich wollte darauf hinweisen, dass wir das überhaupt nicht beurteilen können, weil viele Aspekte fehlen, die man für einen adjustierten indirekten Vergleich braucht, zum Beispiel, weil Sie darauf referenziert haben, dass das im Dossier alles dargestellt sei: Wir haben zum Beispiel für Erwachsene im Dossier keine getrennten Daten nach der Dosis 15 oder 30 mg gehabt. Das ist für die Bewertung eines adjustierten indirekten Vergleichs völlig unzureichend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Frau Bickel, Sie waren die Fragestellerin.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Mir ging es um die Einschätzung der Kliniker, ob man wirklich sagen kann, dass man diese Daten der 30 mg auf die der 15 mg übertragen kann – unabhängig von dem Versuch eines indirekten Vergleiches, den der pU gemacht hat. Das wäre eine gute Einschätzung, die ich gerne von den Klinikern hätte.

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

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Wir wollen uns dieser Diskussion nicht entziehen, aber Sie haben gemerkt, dass wir etwas zurückhaltend sind, die wenigen Daten zu bewerten, um bei diesem indirekten Vergleich mitzugehen. Wir alle sind der Überzeugung und glauben, dass 15 mg bei Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren wirksam sind und einen Nutzen haben, aber es gibt einen fehlenden Schritt, um das zeigen zu können; das muss man ehrlicherweise sagen. In praxi sehen wir allerdings auf der anderen Seite in der Versorgung ein gutes Ansprechen und einen hohen Nutzen für die Betroffenen. Nur: Die Datenlage hängt da etwas nach.

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

Frau Bickel: So hatte ich die Zurückhaltung auch verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Frau Teupen, PatV.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir hatten auch eine Frage zur Übertragbarkeit. Das hat sich, glaube ich, geklärt. Wir haben noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, die Rationale keine Daten zur Lebensqualität zu erheben. Vielleicht können Sie dazu kurz ausführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Frau Lupp.

Frau Dr. Lupp (AbbVie): Sehr gerne. – Wir haben für Upadacitinib in der Gesamtschau ein sehr umfassendes Studienprogramm insgesamt vorliegen. Anhand unserer pivotalen Phase-III-Studien sehen wir, dass wir in der Lebensqualität hervorragende Ergebnisse erzielen. Maßgeblich für die Lebensqualität dieser mittelschwer bis schwer betroffenen Patienten sind nun mal die Leidsymptome, die schweren Hautläsionen, der teilweise unerträgliche

Juckreiz, sodass wir denken, dass es unstrittig ist, dass es, wenn man diese Symptome, die Hautläsionen und den Juckreiz, mithilfe einer Therapie mindert oder sogar komplett beseitigt, einen enormen positiven Effekt auf die Lebensqualität ausübt. Wir haben in der direkt vergleichenden Studie, deren Design wir schlank gehalten haben, diese Aspekte untersucht und sehen, dass wir mit Upadacitinib bei doppelt so vielen Patienten einen EASI 100 erreichen, das heißt, eine vollständige Erscheinungsfreiheit der Haut, was bei diesen Patienten sehr schwer erreichbar ist. Wir sehen, dass wir mit Upadacitinib im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei dreimal so vielen Patienten den Juckreiz vollkommen beseitigen können. Wir zeigen hier eine herausragende Überlegenheit, und damit leiten wir den Zusatznutzen für Upadacitinib ab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lupp. – Frau Teupen, Nachfrage?

Frau Teupen: Nein, es wäre trotzdem gut gewesen, die Daten noch mal zu erheben. Aber es ist in Ordnung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Dann schaue ich in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Herr Marx, GKV-SV.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – Ich habe auch eine Frage an die Kliniker, und zwar zu dem Stellenwert des JAK-Inhibitors in der Therapie der atopischen Dermatitis bei den Jugendlichen, insbesondere vor dem Hintergrund, dass es sich bei den JAK-Inhibitoren um relativ starke Immunsuppressiva handelt. Wie ist der Stellenwert dieses Wirkstoffs im Vergleich zu den Antikörpern, insbesondere dem Dupilumab?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin, bitte.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Wir haben bislang faktisch keine Innovation in der Versorgung der atopischen Dermatitis gehabt, schon gar nicht im Alter von 12 bis 17 Jahren, und auch jetzt ist das Spektrum der möglichen Optionen noch vergleichsweise klein, wenn Sie etwa an Psoriasis denken. Wir sind froh über die Medikamente, die wir haben. Zur differenzierten und individualisierten Therapie gehört, dass wir zwischen einem Antikörper und einer oralen Substanz wählen können. In dieser Situation sind wir. Beide haben gleichermaßen einen hohen Stellenwert für uns. Im Einzelfall wird man abwägen, ob man eher ein orales Medikament, also auch einen JAK-Inhibitor nimmt oder ein anderes. Was neben dem Nutzen die Sicherheitsproblematik oder die Sicherheitssituation angeht, können wir nach der gegenwärtigen Datenlage bei gängiger Indikation absolut beide Gruppen einsetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Augustin. – Jetzt Herr von Kiedrowski und Herr Werfel. – Herr von Kiedrowski.

Herr Dr. von Kiedrowski (DDG): Vielen Dank. – Ich kann den Ausführungen von Herrn Professor Augustin nur beipflichten. Es ist tatsächlich zum einen die Wirksamkeit, die eine große Rolle spielt. Die therapeutischen Optionen in dieser Altersgruppe sind immer noch deutlich geringer, und sie sind auch bei den Erwachsenen nicht besonders vielseitig. Von daher gibt es immer noch einen dringenden Bedarf. Dazu kommt, dass ich die immunsuppressive Wirkung der JAK-Inhibitoren im Vergleich zu den Optionen, die ich sonst noch habe, gegebenenfalls off Label Cyclosporin oder orale Steroide, deutlich geringer einstufen würde. Das ist aus meiner Sicht für die Patienten auf jeden Fall ein hoher Nutzen. Es gibt immer welche, bei denen man eher zu einer oralen Therapie geht, weil eine Injektionstherapie in dem Alter nicht immer ganz unkritisch ist, egal, wie hoch der Leidensdruck ist. Insofern ist eine zusätzliche Therapieoption im Moment ein ganz großer Need.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr von Kiedrowski. – Jetzt Herr Professor Werfel, anschließend Herr Thaci, dann Frau Bickel. – Herr Werfel.

Herr Prof. Dr. Werfel (DDG): Ich wollte ähnlich wie Herr von Kiedrowski auf den Aspekt der Immunsuppression eingehen, weil es so gefragt wurde. Ich glaube, das hängt sehr stark von

dem JAK-Inhibitor und dessen Dosierung ab, den man sich anschaut. In höherer Dosierung sind das stärkere Immunsuppressiva. Ruxolitinib in der Hämatologie zum Beispiel hat ein Nebenwirkungsspektrum, das ganz anders ist als die JAK-Inhibitoren, die wir in den Dosierungen einsetzen, wie sie bei der atopischen Dermatitis untersucht wurden. Bei den Jugendlichen haben wir in der 15-mg-Dosierung hinreichend Daten aus den kontrollierten Studien, aus denen hervorgeht, dass sie keine stärkeren Immunsuppressiva sind. Deshalb sind das sicherlich wertvolle ergänzende Medikamente zur Therapie der moderaten bis schweren atopischen Dermatitis auch bei Jugendlichen. Ich wollte noch einmal betonen, dass man die JAKs nicht alle in einen Topf wirft. Es gibt im Augenblick sehr viele Diskussionen um das Sicherheitsprofil von Januskinaseinhibitoren, da muss man sich wirklich jeden Einzelnen und die Dosierung anschauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Werfel. – Herr Professor Thaci und dann wieder Frau Bickel.

Herr Prof. Dr. Thaci (DDG): Ich würde allem zustimmen, was meine Kollegen gesagt haben. Ich will nur ergänzen, dass atopische Dermatitis eine sehr heterogene Erkrankung ist, dass wir leider mit einer Therapie nicht alle Patienten behandeln können. Gerade bei den Kindern und Jugendlichen sieht man diese Vielfältigkeit, sodass wir mehrere Optionen benötigen. Die Erfahrung, die wir in der Rheumatologie oder bei der Psoriasis Arthritis gesammelt haben, hat uns gezeigt, wie gut wir mit der Immunsuppression bzw. mit der Sicherheit von Medikamenten umgehen können, sodass dies für uns eigentlich nichts Neues ist. Bei den JAK-Inhibitoren in den chronisch entzündlichen Erkrankungen, vor allem Psoriasis Arthritis, ankylosierende Spondylitis, aber auch bei der Rheumathritis, haben wir gelernt, wie wir differenzieren können, bei welchen Patienten was infrage kommen würde. Ich glaube, das ist eine Bereicherung unseres Spektrums.

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

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich habe noch eine Frage zum Sicherheitsprofil, aber jetzt an den pharmazeutischen Unternehmer. Wir haben später noch die Anhörung zu Tofacitinib; das war eine Aufforderung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse. Bei Tofacitinib gibt es eine neue Studie, die Sicherheitsbedenken von Tofacitinib aufwirft. Wir haben gesehen, dass sich die Fachinformation für Tofacitinib geändert hat, auch die FDA hat Einschränkungen für bestimmte Patientengruppen, zumindest bei Tofacitinib, beschrieben. Ich würde gerne vom pharmazeutischen Unternehmer wissen: Wie ist die FDA mit Upadacitinib umgegangen? Ist es letztendlich ein Klassenprofil, sodass die Einschränkung von der FDA ähnlich wie für Tofacitinib vorgenommen wurde? Gibt es Einschränkungen von der EMA bezüglich bestimmter Patientengruppen? Gibt es da irgendwie einen Klassen-Effekt? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. Wer möchte für den pU antworten? – Frau Lupp.

Frau Dr. Lupp (AbbVie): Vielen Dank. – Zunächst möchte ich unterstreichen, was Herr Professor Werfel eben angemerkt hat, nämlich dass Januskinaseinhibitoren Moleküle sind, die auf der Basis der individuellen Datenlage und Evidenz beurteilt werden müssen. Die Studie mit Tofacitinib wurde in einer komplett anderen Patientenpopulation durchgeführt, nämlich bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die klare Risikofaktoren aufwiesen. Schon allein deshalb ist diese Studie absolut nicht auf Upadacitinib und die Anwendung unter anderem in der atopischen Dermatitis übertragbar. Wir haben aktuell keine Auflage, eine solche Studie durchzuführen, auch keinerlei Anlass, davon auszugehen, dass die EMA hier einen Klasseneffekt sieht. Wir erheben nach wie vor engmaschig Sicherheitsdaten für Upadacitinib und sehen anhand der Daten, die regelmäßig publiziert und bewertet werden, bisher kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, für venöse thrombembolische Erkrankungen und auch nicht für Malignitäten.

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

Frau Bickel: Ja, das ist mir klar, dass es an einer anderen Patientenkohorte durchgeführt wurde. Gleichwohl ist die Einschränkung der EMA nicht nur für die rheumatoide Arthritis bei Tofacitinib erfolgt, sondern insgesamt, also für alle Indikationsgebiete. Jetzt noch mal die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Was ist mit der FDA? Hat die FDA das Label in Analogie zu Tofacitinib eingeschränkt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lupp.

Frau Dr. Lupp (AbbVie): Ich möchte noch einmal betonen, für Tofacitinib wurden die Sicherheitsbedenken schon im Rahmen der klinischen Phase-III-Studie gesehen, weshalb die Behörde dazu gekommen ist, diese Auflage dieser Sicherheitsstudie aufzuerlegen. Wir hatten diese Signale in unserem gesamten pivotalen Studienprogramm nicht, haben die Auflage nicht. Die EMA scheint hier auch keinen Klasseneffekt zu sehen. Deshalb sieht man hier überhaupt keine Übertragbarkeit dieser Daten. Wir haben aktuell in dieser Hinsicht keinerlei Einschränkungen in unserem Label. Aktuell wurde keine Einschränkung durch die EMA vorgenommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Und FDA auch keine Diskussion?

Frau Dr. Lupp (AbbVie): Da muss ich gestehen, dass ich nicht tief genug im Thema drin bin, ist mir nicht bekannt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ja, das hätte mich jetzt schon interessiert. Wir haben zumindest die Auskunft bekommen, dass die FDA diesbezüglich eine ähnliche Einschränkung vorgenommen hat. Deshalb wundert es mich, dass Sie das als pharmazeutischer Unternehmer nicht wissen. Aber gut, das nehme ich jetzt zur Kenntnis, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Keine. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, sofern es gewünscht ist, auf die wesentlichen Punkte noch mal einzugehen. Wer macht das? Sie wieder, Frau Dr. Claes?

Frau Dr. Claes (AbbVie): Genau. – Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Ich denke, die heutige Diskussion zeigt wieder den hohen Stellenwert der atopischen Dermatitis in der Behandlung und auch den hohen Need für Upadacitinib, einer neuen Therapieoption.

Zum Abschluss möchte ich gerne noch mal die Patienten in den Mittelpunkt stellen und was die neue Therapie mit Upadacitinib im Einzelnen für sie bedeutet. Die Patienten stehen unter einem wirklich immensen Leidensdruck, insbesondere quält der unerträgliche Juckreiz die Patienten enorm und führt zu diesem unerbittlichen Teufelskreis. Die Haut juckt, sie kratzen sich die Hautstellen auf, es entstehen neue Entzündungen und Hautläsionen, die wiederum jucken. Daher ist es so wichtig, mit der Therapie nicht nur die Hautläsionen abklingen zu lassen, sondern auch den Juckreiz möglichst komplett zu unterbinden.

Hier gab es bisher eine sehr große Lücke in der Behandlung der atopischen Dermatitis. Upadacitinib füllt nun genau diese Lücke. Der Juckreiz der Patienten kann aufgelöst werden, die Hautentzündungen können abheilen, und die Patienten haben eine erscheinungsfreie Haut. Dementsprechend weisen die Daten im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab eine hohe Wirksamkeit von Upadacitinib und deutliche Vorteile beim Juckreiz unter Remission auf. Die Patienten profitieren daher von einer bisher nicht erreichten erheblichen Verbesserung ihrer Erkrankung. Die hohe Wirksamkeit und deutliche Überlegenheit von Upadacitinib gegenüber Dupilumab zeigt sich zudem für beide Dosierungen. Ein Zusatznutzen ist damit unabhängig von der Dosierung für die gesamte Population im Anwendungsgebiet abzuleiten. Dies bedeutet auch, dass für die jugendlichen Patienten auf Basis des Evidenztransfers ein Zusatznutzen für Upadacitinib abgeleitet werden kann. Zusammenfassend leiten wir damit einen erheblichen Zusatznutzen für die Patienten ab. – Damit vielen Dank für die gute Diskussion heute.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Claes, herzlichen Dank an alle, die uns Antworten auf die Fragen gegeben haben und die Stellungnahmen abgegeben haben. Wir werden das in unserer Bewertung angemessen zu berücksichtigen haben. Damit schließe ich diese Anhörung und unterbreche die Sitzung bis kurz vor 11 Uhr. Dann machen wir weiter mit Dapagliflozin, jetzt Anwendungsgebiet chronische Niereninsuffizienz. Bis dahin können wir etwas rekreieren. Danke schön und bis zum nächsten Mal. – Tschüss.

Schluss der Anhörung: 10:43 Uhr