

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Secukinumab (D-843 + D-844)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 21. November 2022

von 11:20 Uhr bis 11:44 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Diwischek

Frau Dr. Marx

Herr Dr. Peterlik

Herr Dr. Wasmuth

Angemeldeter Teilnehmender für die **Asklepios Klinik Sankt Augustin GmbH:**

Herr Prof. Dr. Horneff

Angemeldete Teilnehmende für die **Charité Universitätsmedizin Berlin:**

Frau Prof. Dr. Minden

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Maurer

Herr PD Dr. Dr. Schierholz

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Amgen GmbH:**

Frau Feldhus

Frau Dr. Mentz

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

Herr Bussilliat



Beginn der Anhörung: 11:20 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Zunächst bitte ich um Entschuldigung; wir sind exakt 20 Minuten nach der Zeit, aber die vorherige Anhörung hat sehr lange gedauert.

Wir sind jetzt bei zwei Dossiers, zum einen bei D-843 und zum anderen bei D-844, zweimal Secukinumab, zum einen neues Anwendungsgebiet aktive Enthesitis-assozierte Arthritis bei Patienten ab 6 Jahren, alleine oder in Kombination mit MTX, und zum anderen bei D-844 aktive juvenile Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab 6 Jahre, allein oder in Kombination mit MTX. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 10. Oktober 2022. Stellung genommen haben zu D-843 zum einen der pharmazeutische Unternehmer Novartis und Lilly als weiterer pharmazeutische Unternehmer; zu D-844 hat außerdem Amgen als weiterer pharmazeutischer Unternehmer Stellung genommen.

Fachgesellschaften oder AkdÄ haben zu beiden Dossiers keine Stellungnahmen abgegeben, aber jeweils zwei Kliniker, zum einen Frau Professor Dr. Kirsten Minden und Herr Professor Dr. Horneff, Frau Minden von der Charité Universitätsmedizin und Herr Horneff von der Asklepios Klinik Sankt Augustin GmbH.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir heute wieder Wortprotokoll führen. Für Novartis sind Herr Wasmuth, Frau Dr. Marx, Herr Dr. Diwischek und Herr Peterlik zugeschaltet, außerdem Frau Professor Dr. Minden, Herr Professor Dr. Horneff und Herr Dr. Dr. Schierlitz von Lilly. – Frau Maurer, Sie sind jetzt auch da, sehe ich.

Frau Maurer (Lilly): Ja, jetzt klappt es, ich bin auch hier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar, wunderbar. Hier liegt Schnee; dann ist es schwieriger, im Internet hierherzukommen. – Zugeschaltet sind außerdem Frau Feldhus und Frau Dr. Mentz von Amgen und Herr Bussilliat vom vfa. – Der vfa hatte auch eine Stellungnahme abgegeben, was ich jetzt noch nachtrage.

Zunächst gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zur Einleitung. Ich schlage vor, wir machen das beides zusammen zu 843 und zu 844, also zu beiden neuen Anwendungsgebieten. Anschließend steigen wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? Herr Wasmuth?

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Genau, das würde ich machen, Herr Professor Hecken, und wie Sie vorgeschlagen haben, auch beides zusammen, direkt in einem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann geben Sie alles. Bitte schön.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Vielen Dank für die Einladung zu den beiden heutigen Anhörungen. Ich darf zuerst das Team von heute vorstellen, zu meiner linken Seite Frau Dr. Marx für die Statistik, zu meiner rechten Seite Herr Dr. Peterlik für die Medizin und ganz rechts Herr Dr. Diwischek für Dossier und Gesundheitsökonomie. Mein Name ist Timo Wasmuth; ich denke, die meisten in der Runde kennen mich. Ich bin bei Novartis für die AMNOG-Dossiers zuständig.

Über Secukinumab haben wir in dieser Runde schon öfter geredet. Es liegen bereits in verschiedenen Indikationen umfangreiche Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor. Heute reden wir konkret über Secukinumab in der juvenilen idiopathischen Arthritis. Das ist eine rheumatische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter, die sich aus sieben Subtypen zusammensetzt. Die Gemeinsamkeit dieser sieben Subtypen ist, dass wir bisher noch nicht genau wissen, was sie tatsächlich verursacht.

Heute stehen zwei dieser sieben Subtypen im Zentrum, nämlich die aktive juvenile Psoriasis-Arthritis, auch jPsA abgekürzt, und die Enthesitis-assozierte Arthritis, auch EAA abgekürzt. Für die Zulassung durch die EMA haben wir solide Daten vorgelegt, und wir haben dafür auch die Zulassung in den beiden Indikationen erhalten. Damit haben wir eine echte und sichere

Behandlungsalternative für die Kinder geschaffen, und zwar echt, weil es jetzt einen neuen, einen anderen Wirkmechanismus im Markt gibt, und sicher, weil sich Secukinumab über die Jahre und die verschiedenen Indikationen bei fast 900.000 Patienten bewährt hat. Wir sind uns bewusst, dass diese Daten, die zur Zulassung geführt haben, nicht für die spezielle Nutzenbewertung nach den AMNOG-Regeln geeignet sind, und haben deshalb im Dossier auch keinen Zusatznutzen abgeleitet.

Lassen Sie mich noch ein paar Worte zum Krankheitsbild sagen. Meistens sind hiervon die Gelenke betroffen, weil das eigene Immunsystem hierbei die Gelenkinnenhaut angreift; dann entstehen dort Entzündungen. Die Entzündungen betreffen Knorpel, Knochen, Sehnen und Bänder. Gerade bei den Kindern ist es besonders wichtig, dass diese Entzündungen effektiv behandelt werden, damit eben keine dauerhaften Schäden entstehen können. Heute reden wir über zwei Subtypen der juvenilen idiopathischen Arthritis, die aktive juvenile Psoriasis-Arthritis, jPsA, und die Enthesitis-assoziierte Arthritis, EAA.

Lassen Sie mich noch kurz zum ersten Subtyp und dann zum zweiten Subtyp kommen, zunächst zur jPsA. Bei der Mehrheit der Kinder beginnt die Erkrankung bereits im Kindergarten- oder eben im Schulalter. Die Symptome zeigen sich als Juckreiz, schmerzende Sehnen und Gelenke oder auch Augenschmerzen. Wer sich in den Alltag der Kinder hineindenken kann – im Kindergarten, in der Schule, beim Spielen oder Sport –, dem wir relativ schnell klar, dass diese Kinder in der Lebensqualität doch sehr eingeschränkt sind; die Erkrankung kann auch die Entwicklung der Kinder beeinträchtigen.

Kurz zum zweiten Subtyp, der EAA. Etwa 1 von 10 Kindern mit JIA leiden unter diesem zweiten Subtyp der Enthesitis-assoziierten Arthritis. An den Gelenken entzündet sich hierbei vor allem die Sehnenansätze und die Sehnenscheiden insbesondere der großen Gelenke. Man kann sich auch hier leicht vorstellen, wie die EAA das Leben der Kinder einschränkt. Sie können an vielen Sportarten nicht teilnehmen oder auch bei vielen Spielen von Gleichaltrigen nicht mitmachen, und sie haben massive Schmerzen in den betroffenen Gelenken. Zusätzlich kann es zu Wachstumsstörungen kommen, zu Verformungen der Wirbelsäule oder eben auch zu dauerhaften Gelenkschäden. Manchmal ist sogar eine Operation notwendig.

Das Anwendungsgebiet, über das wir heute reden, bezieht sich auf Kinder, die auf konventionelle Therapien nicht ansprechen oder die sie nicht vertragen. Hier haben wir jetzt mit Secukinumab eine neue, echte und sichere Alternative. In unserer Zulassungsstudie haben 9 von 10 Kindern angesprochen; das heißt, ihre Symptome haben sich sichtbar, messbar und spürbar verbessert.

Lassen Sie mich zusammenfassen. Kinder, die an jPsA und EAA erkrankt sind, sind in ihrer Lebensqualität und in ihrer Entwicklung stark beeinträchtigt. Mit Secukinumab gibt es nun eine echte und sichere Behandlungsalternative für beide Indikationen. Gleichzeitig sind wir uns bewusst, dass die Daten, die zur Zulassung geführt haben, für die frühe Nutzenbewertung nicht geeignet sind, und wir haben deshalb auch im Dossier keinen Zusatznutzen abgeleitet. – Vielen Dank; wir freuen uns jetzt auf Ihre Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Wasmuth, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an Frau Professor Minden und Herrn Professor Horneff. Wir haben eben über MTX gesprochen. Meine Frage bezieht sich darauf, welchen Stellenwert eine Therapie mit MTX in den hier zu bewertenden Anwendungsgebieten hat, weil wir das auch im Zulassungstext als potenziellen Kombinationspartner noch sehen.

Die zweite Frage geht über den jetzt zu bewertenden Wirkstoff hinaus: Wird bei einer Therapie mit Adalimumab oder Etanercept eine bestehende MTX-Therapie weitergeführt, wie das zum Beispiel in der rheumatoiden Arthritis regelhaft der Fall ist, würde das vom Konzept her auch auf die hier in Rede stehenden Erkrankungen passen?

Wer kann uns dazu etwas sagen? – Ich sehe Nicken bei Herrn Professor Horneff; wer nickt, ist dran. Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Horneff (Asklepios Klinik): Ich hätte jetzt natürlich auch meiner guten Freundin, Frau Professor Minden, den Vortritt gelassen. – Also, fangen wir mal mit der ERA-JIA und Ihrer ersten Frage nach der Wirkung von MTX an. Es ist eigentlich kein Dafür, kein von uns als der Fachgesellschaft hier empfohlenes Therapieverfahren, Kinder mit einer ERA-JIA mit MTX zu behandeln. MTX ist zugelassen für die polyartikuläre JIA und wird hier sozusagen außerhalb der Zulassung erwähnt. Für die Psoriasis-Arthritis hat das MTX auch keine Zulassung, sondern wird dann angewandt, wenn die Psoriasis-Arthritis polyartikulär verläuft, weil der Zulassungstext das dann erlauben würde. Das heißt also, Methotrexat hat eigentlich für diese beiden Unterformen der JIA keine große Bedeutung, aber in Ermangelung von Therapiealternativen wird es auch eingesetzt; Studien gibt es nicht, es wird eingesetzt.

Beim zweiten Teil Ihrer Frage ging es darum, was man macht, wenn eine Therapie mit einem Biologikum begonnen wird. Da wird in der Regel überlappend eine Kombinationstherapie durchgeführt. Aus den Registerdaten, die ich führe, weiß ich, dass diese überlappende Therapie insbesondere bei schweren Verläufen durchgeführt wird; bei leichteren Verläufen kommt es zu einem Wechsel. Dies gilt natürlich bei Verträglichkeit. Wenn ich bei Methotrexat eine Unverträglichkeit feststelle, dann muss ich natürlich wechseln und das zweite Medikament, also in dem Fall ein Adalimumab-Präparat und ein Etanercept-Präparat, in Monotherapie geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Minden, Entschuldigung, dass ich Herrn Horneff zuerst das Wort gegeben habe; aber wir kriegen das schon auf die Reihe.

Frau Prof. Dr. Minden (Charité): Dem kann ich eigentlich wenig hinzufügen. Das MTX bietet uns gerade bei der Patientengruppe mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis eben kaum Möglichkeiten. Insbesondere dann, wenn da ein Achsenskelettbefall vorliegt, wirkt es genau wie bei Erwachsenen eben nicht. Auch die Enthesitis spricht nicht so gut auf diese Therapien an.

Diese beiden Patientengruppen bringen für uns mit sich, dass dies mittlerweile die Patienten sind, die im Prinzip am schlechtesten laufen. Wir führen in Deutschland in einer Art Register etwa die Hälfte der Fälle, die wir erwarten, und sehen mittlerweile, dass Patienten mit Psoriasis-Arthritis und Enthesitis-assoziiierter Arthritis diejenigen Patienten sind, die am schlechtesten laufen. Sie haben am häufigsten noch eine aktive Arthritis; mit 10 bis 20 Prozent ist der Anteil höher als bei den Formen, die früher so schwer betroffen waren: Polyarthrit, systemische Form. Das schließt die aktive Arthritis, aber auch die Schmerzhäufigkeit ein, und dies führen wir eindeutig darauf zurück, dass wir für diese beiden Patientengruppen im Moment einfach noch nicht genug therapeutische Möglichkeiten haben.

Bei der Psoriasis-Arthritis haben wir eigentlich nur zwei DMARDs zur Verfügung, eins erst für Patienten ab 12 Jahren und zudem das erst im letzten Jahr neu zugelassene Tofacitinib. Bei den Patienten mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis sind es im Prinzip drei Medikamente, eins auch erst für Kinder ab 12 Jahre zugelassen. Also, das zeigt noch einmal: sehr stark belastete Patienten, wenig Therapieoptionen. Das MTX ist da eben leider eine Option, die wir nicht so effektiv nutzen können wie bei anderen Formen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt bitte Frau Teupen, Patientenvertretung.

Frau Teupen: Klar, es ist natürlich schade, dass wir keine vergleichenden Daten haben, aber darüber kann man diskutieren. Es gibt anscheinend sogar ein Register.

Wir haben eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, weil uns die Daten im Dossier so nicht vorliegen. Können Sie schon etwas zu den Abbruchraten in der Zulassungsstudie sagen? Gab es irgendwelche Hinweise zu Nebenwirkungen? Das interessiert uns noch. Vielleicht können Sie dazu ein, zwei Sätze sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wasmuth.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Das würde Frau Marx übernehmen. Sie will gerade mal kurz nachschauen; das kann einen Moment dauern. – Vielleicht kann Herr Peterlik derweilen etwas zur Safety allgemein sagen, was hier angesprochen wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, dann kann er überbrücken. Bevor Sie singen müssen, Herr Wasmuth, soll er bitte etwas dazu sagen. – Okay. Herr Peterlik, bitte.

Herr Dr. Peterlik (Novartis): Ich übernehme gerne. – Grundsätzlich ist es ja so – ich denke, da sind wir uns alle einig –, dass die Sicherheit bei Kindern für uns den mit Abstand höchsten Stellenwert hat. Der Vorteil, den Secukinumab einfach bietet, besteht darin, dass es indikationsübergreifend sicher ist und sich mittlerweile auch bei Kindern bewährt. Herr Wasmuth hat es eingangs gesagt: Fast 900.000 Patienten sind weltweit behandelt worden, und darunter seit mehr als zweieinhalb Jahren auch viele Kinder, vor allem aus der pädiatrischen Psoriasis. Auch in der aktuellen Studie ist es so, dass es da keine neuen oder unerwarteten Sicherheitssignale gab. Somit kann man meines Erachtens schlussfolgern, dass Secukinumab eine sichere und wirksame Therapieoption für diese beiden Indikationen darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann zweiter Teil. – Frau Dr. Marx, bitte.

Frau Dr. Marx (Novartis): Ich kann kurz noch etwas zu den Abbruchraten sagen. Diese Studie gliederte sich in mehrere Behandlungsphasen. In der ersten Behandlungsphase sind alle Kinder mit Secukinumab behandelt worden, und diese Phase wurde von fast allen Patienten dann auch beendet. Wir hatten da eine Quote von 96,5 Prozent, das heißt, fast alle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen, ist Ihre Frage damit beantwortet?

(Frau Teupen: Erst mal ja, danke!)

Frau Engelhardt, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Frau Dr. Engelhardt: Ich habe eine Rückfrage an Frau Minden oder an alle Kliniker. Sie erwähnten Tofacitinib als Therapiealternative. Das PRAC-Verfahren seitens der EMA ist nach unserer Kenntnis abgeschlossen worden. Da sind verschiedene Sicherheitsaspekte herausgestellt worden, und unsere Frage ist: Welchen Stellenwert sehen Sie für das Tofacitinib bei den Kindern vor dem Hintergrund dieses PRAC-Verfahrens?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Minden, Sie waren unmittelbar angesprochen.

Frau Prof. Dr. Minden (Charité): Das ist ja erst vor zwei Wochen herausgekommen und nimmt die juvenile idiopathische Arthritis ganz konkret mit hinein. Wir sind da also jetzt direkt angesprochen, und man kann davon ausgehen, dass sich das auf das Verschreibungsverhalten auswirken wird. Es gibt jetzt noch keine offizielle Stellungnahme der Fachgesellschaft, aber das wird unser praktisches Vorgehen in jedem Fall beeinflussen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Engelhardt, beantwortet das Ihre Frage? – Entschuldigung, zunächst einmal Herr Professor Horneff: Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Horneff (Asklepios Klinik): Ja, nur für diejenigen, denen das sozusagen nicht so klar ist: Die Risiken, die sich insbesondere aus der OS-Surveillance-Studie ergaben, betrafen im Wesentlichen schwerwiegende Herz-Kreislauf-Aspekte und Malignome, und dies bei älteren Menschen mit bereits vorliegenden Risikofaktoren. Wenn man das für die Kinder und Jugendlichen herunterbricht, dann würde man gerade einmal für Thrombosen bzw. eine Thrombosegefahr einen nennenswerten Aspekt finden. Für die anderen Erkrankungen, also Herz-Kreis-Erkrankungen im Sinne von Herzinfarkten und Schlaganfällen, hat das wenig Relevanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Engelhardt?

Frau Dr. Engelhardt: Vielen Dank für die Ausführungen. Wir dachten an die schweren Infektionen, die ja auch genannt sind. Aber sicherlich ist es noch zu früh, jetzt etwas dazu zu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Frau Witt, GKV-SV.

Frau Dr. Witt: Ich habe noch eine Frage ebenfalls an beide Kliniker, speziell zur EAA, der Entesitis-assoziierten Arthritis. Hierzu gibt es eine S2k-Leitlinie von 2019, die im Therapieschema nach axialer bzw. nicht-axialer EAA unterscheidet. Sehen Sie hier ein regelhaftes Kriterium, wonach Sie unterscheiden, oder lässt sich das gar nicht so deutlich voneinander abgrenzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu was sagen?

Herr Prof. Dr. Horneff (Asklepios Klinik): Ladys first!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Ladys first! – Bitte schön, Frau Professor Minden.

Frau Prof. Dr. Minden (Charité): Im klinischen Alltag unterscheiden wir bei der Therapieauswahl durchaus, ob eine gesicherte axiale Beteiligung vorliegt oder nicht, weil dann sozusagen Firstline-Therapie ein Medikament ist, was sicher auch beim axialen Gelenkbefall einen Erfolg erwarten lässt. Das ist für uns klinisch sehr relevant, und das können wir mit Bildgebung in der Regel gut differenzieren.

Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage. Also, da fallen jetzt zum Beispiel die konservativen Medikamente, zum Beispiel das Sulfasalazin, bei der Therapie sofort heraus. Einige Kollegen setzen auch MTX ein, wie Herr Horneff schon sagte; das macht natürlich dann überhaupt keinen Sinn. Das heißt, wir starten dann mit einer Biologika-Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Horneff bitte, ergänzend.

Herr Prof. Dr. Horneff (Asklepios Klinik): Die Entesitis-assoziierte Arthritis ist im Prinzip die kleine Schwester der Spondyloarthritis des Erwachsenen, also der ankylosierenden Spondylitis in der Maximalform. Das bedeutet natürlich, dass Kinder mit einem axialen Befall das Risiko haben, dass sie einen Krankheitsverlauf nehmen wie eben diese Patienten, das heißt mit bleibenden Schädigungen am Achsenskelett, was dann lebenslange Einschränkungen von Funktionsfähigkeit mit sich bringt. Das ist anders bei einem Beginn mit einer Kniegelenksentzündung oder eine Hüftgelenksentzündung oder eine Sehnenansatzentzündung an der Ferse, was so häufig ist. In diesen Fällen wird eben beim rein peripheren Geschehen dann dem Sulfasalazin als erste Wahl der Vorzug gegeben. Das werden Sie so in der Leitlinie gesehen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Witt, okay oder Nachfrage?

(Frau Dr. Witt: Vielen Dank!)

Weitere Fragen? – Keine. Was wir eben zu lange gemacht haben, ist jetzt hier durch. Aber Herr Wasmuth hat am Anfang schon gesagt: Die Daten sind ja auch für die Nutzenbewertung limitiert.

Jetzt gebe ich dem pU die Möglichkeit, drei, vier Schlussworte zu sprechen, und dann können wir die Anhörung beenden.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Das mache ich sehr gerne, Herr Professor Hecken. – Wir haben heute gesehen: Die Kinder, über die wir heute reden, die stark in ihrer Lebensqualität und in ihrer Entwicklung beeinträchtigt sind, brauchen weitere Therapiealternativen. Deswegen war es auch unser Ziel, das Secukinumab sehr schnell zur Zulassung zu bringen, damit wir weitere zugelassene Arzneimittel für diese beiden Indikationen haben, und das ist uns gelungen. Ich denke, wir stellen damit eine echte und sichere Behandlungsalternative in beiden Indikationen dar. – Vielen Dank für die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank an den pU, herzlichen Dank auch an unsere beiden Kliniker, die uns die wenigen Fragen beantwortet haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich bedanke mich nochmals und wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Ich unterbreche die Sitzung.

Schluss der Anhörung: 11:44 Uhr

