

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Risankizumab (D-892)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 2. Mai 2023

von 14:00 Uhr bis 15:08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (AbbVie)**:

Frau Wolfram

Frau Dr. Haag

Frau Kasper

Herr Marek

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Janssen-Cilag GmbH (Janssen-Cilag)**:

Frau Büttner

Frau Heck

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG (Takeda)**:

Herr PD Dr. Hahn

Herr Dr. Kudernatsch

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Sanofi Aventis Deutschland GmbH (Sanofi)**:

Herr Dr. Heimann

Herr Azabdaftari

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Pfizer Pharma GmbH (Pfizer)**:

Frau Kulchytska

Frau Hänsel

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

Frau Zehaczek

Frau Dr. Marx

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Dr. Falk Pharma GmbH (Pfizer)**:

Frau Schneider

Frau Heidenblut

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ)**:

Herr Dr. Rosien

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS)**:

Herr Prof. Dr. Stallmach

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

Herr Dr. Rasch



Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zu den Anhörungen, jetzt ganz konkret Risankizumab zur Behandlung des Morbus Crohn, neues Anwendungsgebiet. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. März 2023, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, eine Stellungnahme abgegeben hat. Zum anderen haben als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft sowie als weitere pharmazeutische Unternehmer Pfizer Pharma GmbH, Sanofi Aventis Deutschland GmbH, Janssen-Cilag GmbH, Dr. Falk Pharma GmbH und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellungnahmen abgegeben.

Wir müssen, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen, zunächst die Anwesenheit kontrollieren. Ich rufe Sie deshalb auf. – Für den pharmazeutischen Unternehmer AbbVie sind Frau Wolfram, Frau Dr. Haag, Frau Kasper und Herr Marek zugeschaltet. Für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. ist Herr Professor Dr. Stallmach zugeschaltet, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ist Herr Dr. Rosien und für Janssen-Cilag sind Frau Büttner und Frau Heck zugeschaltet. Für Takeda ist Herr PD Dr. Hahn nicht anwesend, während Herr Dr. Kudernatsch zugeschaltet ist. Für Sanofi sind Herr Dr. Heimann und Herr Azabdaftari zugeschaltet, für Pfizer Frau Kulchytska und Frau Hänsel. Für Novartis sollten Frau Zehaczek und Frau Dr. Marx zugeschaltet sein. Da sie sich nicht melden, setzen wir da ein Fragezeichen. Für die Dr. Falk Pharma GmbH sind Frau Schneider und Frau Heidenblut zugeschaltet, für den vfa ist es Herr Dr. Rasch.

Jetzt gucke ich noch mal: Herr Hahn, sind Sie dabei? – Nein. Ist ansonsten noch jemand dabei, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann würde ich dem pU zunächst die Möglichkeit geben, zur Dossierbewertung zum Wirkstoff im Anwendungsgebiet einzuführen – den Wirkstoff kennen wir ja schon –, und anschließend werden wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. – Bitte schön, Frau Wolfram.

Frau Wolfram (AbbVie): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Es freut uns sehr, dass wir heute zu Risankizumab Stellung nehmen können, dieses Mal in der Indikation Morbus Crohn. – Bevor wir mit der Einführung starten, möchten wir seitens AbbVie eine kleine Vorstellungsrunde machen, Herr Professor Hecken, wenn Sie es uns erlauben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Wolfram (AbbVie): Ich danke Ihnen.

Frau Kasper (AbbVie): Guten Tag! Mein Name ist Hannah Kasper. Ich bin die zuständige Statistikerin für das Projekt und heute die Ansprechpartnerin für alle Fragen zur Statistik.

Frau Dr. Haag (AbbVie): Schönen guten Tag! Mein Name ist Susanne Haag. Ich bin als HTA-Managerin für die Leitung des Risankizumab-Projekts zuständig gewesen.

Herr Marek (AbbVie): Guten Tag! Alexander Marek, Medical Manager in der Gastroenterologie bei AbbVie. Ich bin heute für alle medizinischen Fragen rund um Risankizumab bei Morbus Crohn zuständig.

Frau Wolfram (AbbVie): Mein Name ist Natalia Wolfram. Ich leite den Bereich der frühen Nutzenbewertung bei der Firma AbbVie in Deutschland.

Nun kommen wir zu Risankizumab zurück. Risankizumab hat sich in der Versorgung der Patienten mit Psoriasis und Psoriasis Arthritis als ein sicheres und effektives Arzneimittel bereits

gut etabliert. Nun hat Risankizumab seine erste Indikationserweiterung im Bereich der Gastroenterologie erhalten, nämlich bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem akutem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen bzw. diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

Zunächst möchte ich in Erinnerung rufen, über welche Indikation wir heute sprechen. Bei Morbus Crohn handelt es sich um eine chronische Erkrankung, eine chronische Entzündung des Verdauungstrakts, die die Patienten bereits in frühen Jahren treffen kann. Chronisch bedeutet, dass diese Krankheit leider nicht heilbar ist, und die Patienten müssen lernen, mit sehr belastender Symptomatik mehrere Jahre, ja lebenslang umzugehen. Ich möchte hier im Sinne der Symptomatik exemplarisch die sehr starken, krampfartigen Schmerzen im Unterbauch nennen, ebenso die häufigen wässrigen Durchfälle – bis zu 20-mal am Tag –, die mit einem erheblichen Stuhldrang einhergehen. Die Patienten verlieren an Gewicht, sie leiden unter Fatigue und Müdigkeit.

Es ist nicht schwer, sich vorzustellen, dass durch diese schwere und kaum erträgliche Symptomatik die Lebensqualität extrem stark leidet, und es leiden alle Bereiche des Lebens, seien es familiäres Leben, sportliche Aktivitäten oder berufliches Leben. Ein normaler Alltag ist kaum möglich, vor allem in den Phasen der Schübe. Der Alltag der Patienten wird einfach durch diese Symptomatik stark bestimmt. Die Lebensbereiche sind dabei über mehrere Jahre stark beeinträchtigt.

Nun schauen wir auf die Therapieziele. In der Therapie der Patienten geht es insbesondere darum, diese belastenden Symptome der Erkrankung zu lindern, klinische und vor allem steroidfreie Remission schnell und nachhaltig zu erreichen, Lebensqualität dauerhaft zu normalisieren, und um das Erreichen der sogenannten endoskopischen Endpunkte, sozusagen die Heilung der entzündeten und ulzerierten Schleimhaut von innen, darum, die irreversiblen Schädigungen des Darms und die schweren langfristigen Komplikationen wie Fisteln, Abszesse und Hospitalisierungen zu vermeiden.

Wir haben im Dossier für Risankizumab Ergebnisse der direkt vergleichenden Studie gegenüber dem Therapiestandard Ustekinumab vorgelegt. Die Studienergebnisse zeigten bereits auf Basis umfangreicher Daten im Dossier einschließlich unterschiedlicher Operationalisierungen und Sensitivitätsanalysen konsistente, statistisch signifikante, aber vor allem klinisch hochrelevante Ergebnisse über alle eben von mir genannten Therapieziele hinweg, und dies bei einer guten Verträglichkeit.

Nun schauen wir auf die Nutzenbewertung. In der Nutzenbewertung wird eine Vielzahl dieser Endpunkte mit Auswertungen zu unterschiedlichen Therapiezielen nicht bewertet oder sogar nicht erwähnt. Vor allem möchte ich exemplarisch die einzelnen Dimensionen des Fragebogens IBDQ zur Messung der Lebensqualität nennen, so zur emotionalen Funktion – es geht hier um Angst, um Isolation, Depression und Peinlichkeit der Betroffenen – und zur Sozialfunktion; hierbei geht es zum Beispiel um Treffen mit Freunden oder die Möglichkeit, das Haus zu verlassen. Des Weiteren fallen aus der Gesamtbetrachtung Endpunkte zu Remission auf Basis von CDAI – steroidfreie Remission, Steroidfreiheit, Operationalisierungen zum klinischen Ansprechen, Stuhlfrequenz und Abwesenheit von Schmerzen – heraus. An „Hospitalisierung“ wird ebenfalls gezweifelt. Aus unserer Sicht sind diese Endpunkte unmittelbar patientenrelevant und daher aus medizinischer Sicht, aber vor allem aus Patientensicht in die Bewertung einzuschließen.

Wir werden heute sicherlich auch über einige technischen Aspekte sprechen, die in der Nutzenbewertung kritisiert wurden. Hier kann man sicherlich unterschiedliche wissenschaftliche Auffassungen haben. Bei dieser Diskussion darf man allerdings das Wichtigste nicht vergessen, nämlich den Patienten – das ist das, weswegen wir heute hier zusammen sind – und das, was die Ergebnisse der Studie für den Patienten bedeuten.

Wir haben nun mit der Stellungnahme einen weiteren prädefinierten Datenschnitt vorgelegt, der circa 88 Prozent aller randomisierten Patienten umfasst, und haben hier nicht nur alle Ergebnisse analog der Dossiermethodik vorgelegt, sondern auch alle Kritikpunkte des IQWiG zusätzlich adressiert. Die neuen Auswertungen inklusive der in der Nutzenbewertung geforderten bestätigen und bestärken sogar die Ergebnisse für Risankizumab aus dem Dossierdatenschnitt. Im Vergleich zum Dossierdatenschnitt sehen wir sogar weitere zusätzliche Vorteile nun in allen Operationalisierungen des Ansprechens. Wir sehen erhebliche Vorteile bei dem Endpunkt „Hospitalisierung“ und beim Endpunkt „Morbus-Crohn-bedingte Hospitalisierung“, dem Gesamtscore und allen Subskalen des IBDQ. Wir sehen zum Teil eine Verdopplung der Effekte, zum Beispiel bei Mukosaheilung. In Bezug auf die Lebensqualität möchte ich betonen, dass wir Vorteile in zwei validierten Instrumenten sehen; das ist kein Zufall. Derartige therapeutische Verbesserungen waren im Indikationsgebiet Morbus Crohn bis jetzt kaum vorstellbar und sind wahrscheinlich auch im AMNOG allgemein bis jetzt selten gewesen.

Hier möchte ich gerne zum Schluss kurz zusammenfassen. Wir haben auf der einen Seite ein Indikationsgebiet, wo die Patienten durch die Symptomatik schwer beeinträchtigt sind, und zwar mehrere Jahre lang. Wir haben auf der anderen Seite Risankizumab mit der direkt vergleichenden Studie gegenüber Ustekinumab mit den Effektgrößen in allen in diesem Medikationsgebiet relevanten Therapiezielen wie Remission, Ansprechen, Symptome, Hospitalisierungen, Heilung der Mukosa und auch Lebensqualität. Wir sind von einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Risankizumab überzeugt. – Ich danke Ihnen. Wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Wolfram, für die Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker, weil wir in deren beiden Stellungnahmen – einerseits von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, andererseits von der AkdÄ – doch sehr divergierende Einschätzungen gesehen haben. Die Frage ist: Stellt ein wie im Vergleichsarm der hier vorliegenden Studie eingesetztes Ustekinumab-Dosierungsintervall (alle acht Wochen) ein in der klinischen Praxis relevantes Behandlungsschema dar, insbesondere vor dem Hintergrund des deutschen Versorgungskontextes?

Ich will dazu jetzt nur ausführen, dass die AkdÄ hier sagt: Durch achtwöchiges statt zwölfwöchiges Dosierschema werden möglicherweise die Risiken der zVT Ustekinumab überschätzt, weil es zu potenziell höheren UE-Raten kommt. – Die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten sagt, das 8-Wochen-Dosierschema der zVT statt alle 12 Wochen stelle eine versorgungsrelevante Dosierung mit maximal möglicher Wirkung dar und überschätze gegebenenfalls noch die Wirksamkeit der zVT. – Hier ist jetzt keine Aussage zu den unerwünschten Ereignissen beinhaltet, aber ich glaube, das ist ein wichtiger Punkt.

Ich schlage vor, dass Sie, Herr Professor Stallmach, uns zuerst drei, vier Takte dazu sagen und sich dann Herr Dr. Rosien von der Arzneimittelkommission dazu äußert.

Herr Prof. Dr. Stallmach (DGVS): Ja, Herr Professor Hecken, das mache ich sehr gerne. – Die Einschätzung hängt natürlich auch ein bisschen davon ab, welche Patienten man tagtäglich sieht, und in einem Zentrum für Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sehen wir Patienten mit einem schweren Verlauf des Morbus Crohn. Ich habe versucht, in der Stellungnahme für die DGVS deutlich zu machen, dass nicht alle Patienten mit Morbus Crohn einen komplexen, schweren Verlauf haben, sondern dass wir uns hier tatsächlich auf ein relevantes Subkollektiv konzentrieren müssen.

Wenn wir dieses Subkollektiv betrachten, dann ist meiner persönlichen Erfahrung nach, aber auch unter Berücksichtigung der Literaturstudien die Behandlung mit Ustekinumab alle acht Wochen 90 mg subkutan Versorgungsrealität. Wenn in der SEQUENCE-Studie dieses Applika-

tionsschema gewählt wurde, dann hat man sozusagen dasjenige Schema gewählt, das die bestmögliche klinische Wirkung von Ustekinumab erreichen kann. Bezüglich des aus klinischer Sicht hochrelevanten Endpunktes „Steroidfreie Remission“ ergibt sich hier für Risankizumab zu Woche 24 ein signifikanter Vorteil. Bezüglich der Raten unerwünschter Ereignisse ist aus der Literatur zwischen Ustekinumab 90 mg alle 8 Wochen bzw. Ustekinumab 90 mg alle 12 Wochen kein signifikanter Nachteil abzuleiten.

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

Herr Dr. Rosien (AkdÄ): Folgendes noch einmal ganz zu Anfang: Wir haben durchaus den Vergleich zu Ustekinumab sehr begrüßt und halten das für einen sehr sinnvollen Ansatz, um die Wirksamkeit zu belegen und zu untersuchen.

In dem Kontext, aus dem Sie das zitiert haben, drehte es sich im Wesentlichen um die Frage: Kann man eigentlich in dieser kurzen Studienzeit das Thema Nebenwirkungen adäquat beurteilen? Dann ist in der Liste der Dinge, die dagegen sprechen, eben auch von unserer Seite dieses 8-Wochen-Intervall zusätzlich benannt worden.

Grundsätzlich gibt es keinen Dissens mit der Fachgesellschaft zu der Wirksamkeit von Ustekinumab und den am häufigsten benutzten Intervallen, sondern das war eine Ergänzung zu der Liste der verschiedenen Facetten der Unwägbarkeiten, gerade bezogen auf Nebenwirkungen, die wir um diese Facette ergänzt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich stelle jetzt nur noch fürs Protokoll fest, dass Herr Hahn von Takeda seit 14:07 Uhr dabei ist. – Fragen bitte! – Bitte schön, Frau Witt.

Frau Dr. Witt: Ich möchte Herrn Rosien von der AkdÄ gleich noch einmal zu der Studiendauer fragen, weil das gerade schon angesprochen wurde. Sie haben der IQWiG-Einschätzung insgesamt zugestimmt und außerdem erwähnt, die 24 Wochen seien zu kurz, unter anderem wegen der Nebenwirkungen. Aber könnten Sie vielleicht auch noch einmal ausführen, was das dann insbesondere für die Dauer der Erhaltungstherapie bei diesem vorgelegten Datenschnitt bedeutet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Rosien.

Herr Dr. Rosien (AkdÄ): Wir haben ja in diesem Studienkonzept die Induktion, und wenn ich das richtig erinnere, kommen wir mit dem Risankizumab nach 12 Wochen in einen achtwöchentlichen Zyklus. Das heißt, wir haben in den 24 Wochen drei Therapiegaben. Ich glaube, das ist gut, um die initiale Wirksamkeit zu beurteilen; aber die aus unserer Sicht wichtige Frage, ob die Patienten damit à la longue gut therapiert sind, ist damit noch nicht beantwortbar. Das sind insgesamt erst drei Medikamentengaben gewesen, und wir haben in der Langzeittherapie mit den CED-Patienten das Problem des sekundären Therapieverlustes.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt haben sich ergänzend noch Herr Professor Stallmach und Frau Dr. Haag von AbbVie gemeldet. – Bitte schön, Herr Professor Stallmach.

Herr Prof. Dr. Stallmach (DGVS): Mir ist wichtig, noch einmal darauf hinzuweisen, dass hier ein Kollektiv von Patienten mit Risankizumab bzw. Ustekinumab behandelt wird, die ein Biologikaversagen haben, das heißt ein TNF-Versagen. Das sind also Patienten, die tatsächlich in der klinischen Praxis sehr schwer zu behandeln sind. Die Herausforderung bei diesen Patienten ist, durch die Induktionstherapie eine steroidfreie Remission zu erreichen.

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse können wir auf die Erfahrung zu Risankizumab bei der Psoriasis zurückgreifen, auch wenn – das möchte ich einschränkend betonen – die eingesetzten Dosierungen hier natürlich niedriger sind. Aber steroidfreie Remission in einem schwer zu behandelnden Patientenkollektiv ist ein klinisch hochrelevanter Endpunkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt dazu noch Frau Dr. Haag und dann Herr Dr. Rosien. Anschließend werde ich Frau Witt fragen, ob ihre Frage beantwortet ist. – Frau Dr. Haag, bitte.

Frau Dr. Haag (AbbVie): Ich möchte zur Sicherheit noch eine Ergänzung äußern. Zum einen, Herr Dr. Stallmach, ist es klar und auch uns wichtig, dass wir schon in anderen Indikationen sehr gute Sicherheitsdaten von Risankizumab haben. In der SEQUENCE-Studie haben wir jetzt auch mit dem neu eingereichten Datenschnitt immerhin schon eine mediane Beobachtungszeit von 45 Wochen. Also, wir haben über die 24 Wochen schon beobachtet und sehen auch hier weiterhin ein gutes Sicherheitsprofil. Wir haben auch bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Risankizumab. Auch mit dieser Indikation bestätigen sich also die gute Wirksamkeit und die gute Sicherheit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Rosien von der AkdÄ.

Herr Dr. Rosien (AkdÄ): Eigentlich nur eine Verständnisfrage: Ich habe aber in der Studienpopulation einen Anteil von 77 Prozent Patienten mit einem Biologikum oder weniger gesehen, ohne dass an irgendeiner anderen Stelle ausgeführt war, wie viele denn „oder weniger“ waren. Vielleicht kann das jemand aufklären. Es war einer der Kritikpunkte, die ja auch vom IQWiG kamen, dass man das nicht erkennen könne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Haag.

Frau Dr. Haag (AbbVie): Das können wir gerne aufklären. Tatsächlich hatten wir im Dossier die Angaben aus dem Studienbericht übernommen, wo nicht differenziert wurde. Es wurde bereits in der Nutzenbewertung darauf hingewiesen, dass es ein Einschlusskriterium war, dass mindestens eine TNF- α -Vorbehandlung stattgefunden hat und fehlgeschlagen ist. Dementsprechend sind auch nahezu alle Patienten TNF- α -vorbehandelt. Es war pro Arm ein Patient nicht TNF- α -vorbehandelt, der dann pro forma der Teilpopulation a) zuzuordnen wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Rosien? Das wissen wir jetzt. – Dann Frau Witt: Ist Ihre Frage beantwortet, oder Nachfrage?

(Frau Dr. Witt: Ja, danke!)

– Danke schön. – Dann Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Bickel: Ich weiß natürlich nicht, wie das jetzt in dem neuen Datenschnitt aussieht. Aber Dreh- und Angelpunkt in der uns jetzt vorliegenden Bewertung ist ja die Tatsache, dass das IQWiG bestimmte patientenrelevante Endpunkte nicht ausgewertet hat, weil eben ein Anteil fehlender Werte von knapp 20 Prozent bestand, obgleich eben der Anteil der Behandlungs- und Studienabbrüche geringer war.

Dazu wüsste ich gerne noch einmal die Auffassung des pharmazeutischen Unternehmers: Wie erklären Sie sich das? Sie haben quasi Imputationen gewählt. Zum einen haben Sie beispielsweise alle fehlenden Werte auf Non-Responder gesetzt. Meines Erachtens ist dies eine sehr konservative Annahme, aber das IQWiG hat es letztendlich doch nicht herangezogen. Vielleicht könnten Sie sagen, wodurch das zustande gekommen ist, ob Sie das damit heilen können und wie das in dieser neuen Population bzw. in dem neuen Datenschnitt aussieht; denn das würde mich wirklich interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kasper von AbbVie hat sich dazu gemeldet.

Frau Kasper (AbbVie): Es gibt verschiedene Gründe, warum Patienten fehlende Werte hatten und imputiert wurden. Ein Grund ist zum Beispiel, dass nur Patienten in die Analysen eingehen konnten, die auch schon zu Baseline den Fragebogen beantwortet hatten. Das erklärt ein wenig die Diskrepanz zwischen den Abbrechern und den Rücklaufquoten.

Darüber hinaus möchte ich aber auch noch erwähnen, dass der Anteil an fehlenden Werten, den wir hier sehen, nicht sehr hoch ist. Das heißt, er ist absolut in dem Rahmen, der allgemein vom IQWiG akzeptiert wird, deutlich darunter sogar. Wie Sie eben auch selbst schon angesprochen haben, führten wir, sobald wir mehr als 10 Prozent fehlende Werte sahen,

dann für jeden Endpunkt eine Sensitivitätsanalyse mittels multipler Imputation durch. Diese Sensitivitätsanalysen haben sowohl im Dossierdatenschnitt als auch in dem neuen Datenschnitt die robusten Ergebnisse der Hauptanalyse bestätigt. Wir sehen wirklich über alle Endpunktdimensionen hinweg, sei es die Morbidität, die Lebensqualität oder die Verträglichkeit, deutliche Vorteile zugunsten von Risankizumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu Frau Preukschat, dann wieder Frau Bickel.

Frau Dr. Preukschat: Ich würde gerne auch noch etwas zur Frage von Frau Bickel sagen. – Bei dem Datenschnitt, der uns für die Dossierbewertung vorgelegt wurde, hatten wir eine ganz besondere Situation, die in dieser Art auch für uns neu war.

Es ist richtig, dass unsere ansonsten absolut bekannten Grenzen für fehlende Werte von zum Beispiel 30 Prozent in diesem Datenschnitt nicht gerissen waren. Wir hatten aber das Problem, dass wir knapp statistisch signifikante Effekte hatten und auf Basis der für die Dossierbewertung damals vorliegenden Daten aus diesem 50-Prozent-Datenschnitt nicht sicher sagen konnten, ob wir hier keine oder geringfügige bzw. geringe Effekte haben. Das heißt, das Vorgehen des pU, die angewandte Ersetzungsstrategie, die aus unserer Sicht inhaltlich, bezogen auf die Patienten mit Kortikosteroiden, nicht richtig war, war hier fazitrelevant. Wir haben auch eigene Sensitivitätsanalysen gerechnet, und auch auf deren Basis konnten wir nicht sicher sagen, ob wir hier statistisch signifikante Effekte haben oder nicht. Deshalb haben wir in der Nutzenbewertung attestiert, dass wir keine geeigneten Daten für die Patient Reported Outcomes haben.

Mit dem jetzt nachgereichten Datenschnitt, in dem 88 Prozent der Patienten Woche 24 erreicht oder die Studie abgebrochen haben, haben wir eine vollkommen neue Situation: Wir haben deutlich mehr Patienten in der Analyse, wir haben deutlich mehr Ereignisse. Man kann sich inhaltlich durchaus immer noch streiten, welche Analyse- bzw. Ersetzungsstrategie adäquat ist. Die Unterschiede sind jetzt aber nicht mehr so groß und auch nicht mehr fazitrelevant, wie es zum Zeitpunkt der Dossierbewertung der Fall war.

Das vielleicht zunächst einmal zu den Analysen. Ich hätte später dann auch noch weitere Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, zufrieden?

Frau Bickel: Ja, vielen Dank, okay. Das war nämlich auch noch die Frage – sie hat mir nun Frau Preukschat beantwortet –, wie sich das jetzt im neuen Datenschnitt zeigt. Für uns ist das wirklich der Dreh- und Angelpunkt gewesen, was diese Imputationen angeht und wie man mit fehlenden Werten umgeht etc.

Ich habe später noch andere Fragen; aber Frau Wolfram wollte, glaube ich, erst noch etwas dazu sagen. Ich würde mich dann einfach noch einmal melden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Frau Wolfram.

Frau Wolfram (AbbVie): Vielen Dank, Frau Preukschat, für Ihre Ausführungen. Es freut uns tatsächlich sehr, dass wir die technischen Aspekte nun auch gut adressieren konnten.

Ich möchte gerne als weiteren wesentlichen Punkt ergänzen, weswegen es gewisse Diskrepanzen zwischen unserem Dossier und dem Vorgehen gab, das das IQWiG vorgeschlagen hat. Der zweite ausschlaggebende Punkt war nicht nur die Ersetzung, sondern auch der Endpunkumfang. Wir haben tatsächlich in unserem Dossier einige Endpunkte mehr und einige Operationalisierungen mehr eingeschlossen; diese hatte ich in meinem Eingangsstatement erwähnt. Ich denke, es ist unmittelbar patientenrelevant, dass wir uns auch diese Endpunkte, diese Therapieziele anschauen, zum Beispiel endoskopische Endpunkte, ebenso weitere Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und auch den Endpunkt Hospitalisierungen. Wenn wir diese Gesamtschau der Endpunkte mit Blick auf den alten und den neuen Datenschnitt und auch die Analysen betrachten, die wir entsprechend der IQWiG-Kri-

tik nachgereicht haben, dann leitet sich aus dieser Gesamtschau ein deutlicher erheblicher Vorteil für Risankizumab ab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Möchte das jemand kommentieren? – Frau Preukschat, bitte.

Frau Dr. Preukschat: Ich möchte gerne noch einmal zu der Endpunktauswahl durch uns etwas sagen. Zum einen halten wir endoskopische Endpunkte für nicht patientenrelevant, da sie nicht eindeutig für den Patienten spürbare Ereignisse, eine spürbare Symptomatik widerspiegeln, sondern ausschließlich bildgebend erfasst sind. Den IBDQ haben wir ja herangezogen, sowohl den Gesamtscore bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als auch zwei einzelne Skalen, um die Morbidität noch mal gesondert anzugucken. Dass man darüber hinaus diese zwei Skalen – emotionale und soziale Funktion – auch noch mal separat anguckt, halten wir für nicht sinnvoll, weil wir dort einfach die Lebensqualität mit all ihren Aspekten in Gänze betrachten.

Zu den Hospitalisierungen würde ich gerne auch noch etwas sagen. Es kommt tatsächlich vor, dass wir in Einzelfällen sagen: Hier macht es Sinn, sich krankheitsspezifische Hospitalisierungen anzugucken, um schwere Morbiditätsereignisse in der Dossierbewertung abzubilden. Wir hatten in der Dossierbewertung beschrieben, dass wir hier das Problem sehen, dass diese nicht adjudiziert waren. Sie haben das in der Stellungnahme jetzt zu adressieren versucht. Das heißt, Sie haben uns die PT geliefert, die jeweils zur Hospitalisierung führten. Da ist es jedoch so, dass zu einem relevanten Anteil, zum Beispiel bei 6 von 21 Ereignissen, im Komparatorarm keine Angabe dazu vorliegt, warum die Hospitalisierung erfolgt ist, und das ist aus unserer Sicht nicht ausreichend.

Zudem bleiben bei der Hospitalisierung in Gänze viele Fragen für uns offen. Wir verstehen es so, dass diese Daten aus der Safety-Erhebung stammen und dass hiermit auch Daten nach Therapieabbruch und sogar nach Studienabbruch und auch unter Folgetherapie eingehen, wobei wir zum Beispiel gar keine Angaben zu den Folgetherapien haben. Wir wären dankbar, wenn Sie das auch noch mal aufklären könnten. Unabhängig davon haben wir, wie gesagt, bei 6 von 21 Ereignissen bei den krankheitsspezifischen Hospitalisierungen im Komparatorarm aber keine Angabe, warum das erfolgt ist. Das heißt, wir sehen es so oder so sehr kritisch, hier die Hospitalisierung als Endpunkt mit heranzuziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Stallmach, Sie hatten sich dazu gemeldet.

Herr Prof. Dr. Stallmach (DGVS): Ja, Frau Preukschat, ganz herzlichen Dank für Ihre Ausführungen. Ich muss gestehen, dass diese Diskussion darum, was relevante Endpunkte sind, für mich sehr interessant ist. Ich glaube, dass wir zurzeit eine Diskussion über Nebenschauplatzendpunkte führen, und ich möchte nochmals darauf verweisen, dass die aktuelle Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit Morbus Crohn als zentrales Ziel in der Remissionsinduktion, im Remissionserhalt die steroidfreie Remission definiert. Das ist für mich als Kliniker der zentrale Endpunkt, den eine neue Substanz erreichen muss, der sie sich stellen muss; denn steroidfreie Remission ist vor dem Hintergrund der hohen Nebenwirkungsrate von Steroiden das, was wir anstreben.

Über Endoskopie kann man kontrovers diskutieren; da bin ich wahrscheinlich mehr bei Ihnen als bei der Firma AbbVie. Ich bin auch bei Ihnen, dass eine Differenzierung in Lebensqualitäts-Subscores nicht relevant ist, sondern dass man sich Gesamtscores angucken soll. Aber noch mal: Der Endpunkt erster Ordnung – dazu würde ich auch Herrn Rosien noch mal um einen Kommentar bitten – ist steroidfreie Remission.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Stallmach. – Herr Rosien hat sich gemeldet.

Herr Dr. Rosien (AkdÄ): Ich muss schnell reden, bevor der Schlagbohrer einsetzt, der hier in meinem Hintergrund überraschend dazu kam. Aber völlig richtig: Das ist natürlich das, was

man sich wünscht, eine Studie, die sauber darstellt, wer denn nun wirklich die steroidfreie Remission erreicht hat, und das aufbaut. Es war vielleicht für mich etwas schwierig, die Studie nahezu komplett zu lesen. Aber ich habe am Ende verstanden: Steroide waren ja durchaus erlaubt, auch bis zum Schluss. Und ich unterstütze noch mal aus dem klinischen Blickwinkel: Das Ziel ist die steroidfreie Remission, möglichst lange mit einer Substanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Preukschat.

Frau Preukschat: Ja, ich sage auch gerne nochmals etwas zum Endpunkt „Steroidfreie Remission“. Zunächst: Die Remission an sich, erhoben mit dem PRO-2, sehen wir als relevanten Endpunkt. Eine Steroidfreiheit sehen wir ganz per se nicht automatisch als patientenrelevant an. Das kann man kritisch diskutieren.

Ich hätte aber zu diesem Endpunkt doch noch ein paar Fragen. Zum einen waren in der Studie nur etwa 25 Prozent Patienten enthalten, die tatsächlich zu Baseline überhaupt Kortikosteroide bekamen, das heißt, die überhaupt unter Risiko standen, dann eine Steroidfreiheit zu Woche 24 zu erreichen. Da ist meine Frage: Waren das sowohl Patienten mit oralen als auch Patienten mit topischen, das heißt rektalen Kortikosteroiden? Außerdem ist insgesamt auch für uns unklar, ob sich dieser Endpunkt, jetzt unabhängig von der Diskussion der Patientenrelevanz, die wir strittig sehen, auf die Freiheit von oralen oder topischen oder aber beiden Kortikosteroidtypen bezieht. Das könnte vielleicht noch mal zur Klärung beitragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe jetzt Herrn Marek und dann Herrn Stallmach zur Beantwortung. – Frau Bickel, Sie habe ich noch auf der Liste; aber zuerst machen wir das. – Herr Marek.

Herr Marek (AbbVie): Da waren ja einige Fragen. Gerne möchte ich die erste zum Steroideinsatz während der Studie adressieren.

Es gab zugelassene Dosierungen von Steroiden zu Baseline, die von den Patienten weiterhin eingenommen werden durften. Das war maximal für zwei Wochen vorgesehen. Danach mussten alle Patienten nach einem vorgegebenen Schema die Steroide ausschleichen. Also, hier hatten wir eine klare Vorgabe laut Studienprotokoll. Sollten Steroide zum ersten Mal während der Studie oder in einer Dosierung über der Baseline-Dosierung eingenommen werden, wurden diese Patienten als Non-Responder gewertet.

Zu der Frage bezüglich der Auswertung der steroidfreien Remission: Über alle Patienten hinweg haben wir, wie wir schon im Eingangsstatement gehört haben, erhebliche Vorteile von Risankizumab gegenüber Ustekinumab sowohl anhand der PRO-2-Remission als auch anhand der CDAI-Remission über diesen patientenrelevanten Endpunkt hinweg. Schaut man sich jetzt auch die Patienten an, die nur zu Baseline Steroide hatten, dann sieht man auch hier einen klaren numerischen Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab in dieser Subpopulation. Daher sind die Patientenzahlen, da, wie Sie erwähnt haben, nur ein Drittel aller Patienten überhaupt Steroide zu Baseline hatten, sehr klein. Deshalb können wir keine statistische Auswertung darüberlaufen lassen. Nichtsdestotrotz sehen wir eindrucksvolle Vorteile von Risankizumab gegenüber Ustekinumab über alle Operationalisierungen bezüglich der Steroidfreiheit hinweg, ebenso wie bei der Lebensqualität oder auch bei der Mukosaheilung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Stallmach.

Herr Prof. Dr. Stallmach (DGVS): Frau Preukschat, Ihre Anmerkung, dass nur ein Anteil von Patienten mit Eintritt in die Studie Steroide bekommen habe, ist natürlich korrekt; da bin ich völlig bei Ihnen. Wenn Sie aber sagen, dass steroidfreie Remission für Sie kein relevantes Behandlungsziel ist, dann haben wir einen klinisch-wissenschaftlichen Dissens, und der geht tief.

Steroide erzeugen in der Behandlung von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen Mortalität, und ich glaube, wir beide sind uns einig, dass Mortalität patientenre-

levant ist. Alle Leitlinien zur Therapie der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung und auch die Leitlinie zu Morbus Crohn, die aktualisiert wurde, definiert als Ziel der Langzeittherapie die steroidfreie Remission; das ist *der* patientenrelevante Endpunkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt Frau Kunz, GKV-SV, dazu.

Frau Dr. Kunz: Meine Frage bezieht sich auf Folgendes: Wenn die steroidfreie Remission und auch die Remission an sich als so relevant beurteilt wird, kann man dann die Remission nach 12 Wochen Erhaltungstherapie schon abschließend beurteilen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stallmach.

Herr Prof. Dr. Stallmach (DVGS): Die Induktionstherapiestudien bei Morbus Crohn fassen klassischerweise als Zeitpunkt 6, 8 bzw. 12 Wochen an. Wenn Sie den Blickwinkel eines Patienten einnehmen – Sie haben eine aktive Erkrankung, und nach drei Monaten ist es nicht besser –, dann läuft etwas falsch. Sie erwarten als Patient, dass Sie nach drei Monaten in einer Remission sind, und wenn das nicht erreicht wird, dann muss man sehr konsequent über die Therapie nachdenken. Von daher ist dieser Zeitpunkt für mich adäquat gewählt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rosien.

Herr Dr. Rosien (AkdÄ): Für die Induktion stimme ich Herrn Professor Stallmach absolut zu. Vor dem Hintergrund des sekundären Therapieversagens bleiben wir dabei, dass wir 48 Wochen, also im Großen und Ganzen ein Jahr, als Vergleich für richtig halten; aber für die Induktion gilt es.

Ich möchte noch einmal bestärken, dass Steroidfreiheit auch auf Folgendes abzielt: keine Osteoporose, die der Patient erst merkt, wenn er jenseits von 50 ist, keine Nebenniereninsuffizienz, kein Diabetes mellitus in der Langzeittherapie. Das alles sind patientenrelevante Daten, die damit zusammenhängen, dass man „steroidfrei“ schon fordern muss.

Aber noch mal auf die ausdrückliche Frage: Für die Induktion reicht das, aber um ein Medikament zu bewerten – ich habe bislang verstanden, dass es bisher nicht nur darum ging, es als Induktionstherapie zu bewerten, sondern auch als Langzeittherapie –, für diesen zweiten Aspekt sagen wir: Die 48 Wochen brauchen wir.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal Frau Wolfram und dann Frau Preukschat. Anschließend würde ich Frau Kunz fragen, ob ihre Frage beantwortet ist, und dann wäre Frau Bickel dran. – Bitte schön, Frau Wolfram.

Frau Wolfram (AbbVie): Ich möchte ungerne die Diskussion rund um diesen wichtigen Endpunkt „Steroidfreiheit“ unterbrechen. Deswegen würde ich zum Schluss, nachdem ich das Thema gewechselt habe, für eine Ergänzung noch einmal an meinen medizinischen Kollegen Herrn Marek geben. Ich muss, weil ich mich vorher gemeldet habe, aber noch etwas zu Hospitalisierungen sagen.

Frau Preukschat, Sie haben an Hospitalisierungen gezweifelt. Aus unserer Sicht gibt es keinerlei Zweifel, dass die Ereignisse der Hospitalisierung durch die Prüfer, die langjährige Erfahrung im Indikationsgebiet haben, richtig erfasst wurden. Ja, das sind sechs Einträge im Vergleichsarm, wenn ich mich jetzt nicht irre, die nicht einem PT zuzuordnen waren. Das stellt aber dieses erhebliche Ergebnis, diesen Fortschritt, überhaupt nicht infrage. Wir haben unter Risankizumab eine Reduktion von Morbus-Crohn-bedingten Hospitalisierungen um 75 Prozent. Das ist ein fast dramatischer Effekt in diesem Indikationsgebiet. Da, denke ich, kommt es auf die sechs Ereignisse kaum an.

Zusätzlich haben wir die Zeit bis zur Hospitalisierung eingereicht, die ebenfalls statistisch signifikant ist, wir haben die Dauer der Hospitalisierung nochmals bekräftigt. Diese sämtlichen Analysen, eine Menge an unterschiedlichen Operationalisierungen rund um diesen Endpunkt, belegen eindeutig, dass wir es hier tatsächlich mit relevanten Ereignissen zu tun

haben und, so denke ich, den Ärzten und Ärztinnen vertrauen sollen, was ihre Adjudizierung der Hospitalisierung angeht. – Und jetzt gäbe ich das Wort gerne an Herrn Marek, Herr Professor Hecken, wenn Sie erlauben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, er hat sich auch gemeldet.

Herr Marek (AbbVie): Ich möchte zu dieser Diskussion gerne noch ergänzen, dass wir bereits ein sehr großes Phase-III-Studienprogramm zu Risankizumab bei Morbus Crohn vorliegen haben. Hierzu haben wir auch Ergebnisse über die Induktion zu Woche 52 hinaus, und auch hier bestätigt sich die sehr gute und auch anhaltende Wirksamkeit von Risankizumab. Zusätzlich dazu konnten wir jetzt in der direkt vergleichenden SEQUENCE-Studie die eindrucklichen Vorteile von Risankizumab bei der steroidfreien Remission sehen, weshalb wir überzeugt sind, dass dies eben einen Mehrwert für alle Patienten im Bereich von Morbus Crohn darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rosien jetzt noch mal dazu.

Herr Dr. Rosien (AkdÄ): Ich würde gerne eine konkrete Frage an Frau Preukschat stellen: Habe ich es richtig verstanden, dass die statistischen Bedenken bezüglich der Bewertbarkeit der PRO-2-Remission vom pharmazeutischen Unternehmen in dem, was Ihnen jetzt vorliegt, weitestgehend aufgehoben wurden, also die Fragen, nur auf diesen Punkt bezogen, adäquat bearbeitet wurden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Preukschat, Sie hatten sich ohnehin gemeldet.

Frau Dr. Preukschat: Ja, das haben Sie richtig verstanden, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Preukschat, Sie hatten aber noch andere Anmerkungen dazu?

Frau Dr. Preukschat: Genau. Ich habe noch zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer, die ich vorhin schon gestellt habe und die leider bis jetzt nicht beantwortet worden sind, einmal noch zum Endpunkt „Hospitalisierung“, welche Relevanz diese sechs Ereignisse haben, zu denen wir keine Angaben haben, und warum die Hospitalisierung erfolgte. Das will ich jetzt nicht weiter diskutieren.

Meine Frage ist aber noch: Wir haben hier einen sehr langen Nachbeobachtungszeitraum von 20 Wochen, bei einer Auswertung zu Woche 24 für die Nebenwirkungsendpunkte, aus denen auch die Hospitalisierungen gewonnen wurden. Und deshalb noch mal die Frage: Gehen in die Auswertung, die wir jetzt hier für die Hospitalisierung vorliegen haben, Daten auch nach Therapieabbruch und sogar nach Studienabbruch und damit auch unter Folgetherapie ein, ja oder nein? Das ist die erste Frage.

Und die zweite Frage bezieht sich nochmals auf den Endpunkt „Steroidfreiheit“: Bezieht sich der Endpunkt gleichermaßen sowohl auf die orale Gabe als auch auf die Gabe von topisch anzuwendenden Kortikosteroiden? Bezieht sich die Angabe zu Patienten mit Kortikosteroiden zu Baseline, diese 25 Prozent, ebenfalls sowohl auf Patienten mit topischen als auch solche mit oralen Kortikosteroiden, und wie teilt sich das auf?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Marek.

Herr Marek (AbbVie): Ich starte gern mit der zweiten Frage zu den Steroiden. Es tut mir leid, dass ich darauf gerade nicht direkt eingegangen bin; es waren ja einige Fragen. Gerne kann ich sie Ihnen auch noch beantworten. In der Tat gab es sowohl topische als auch orale Steroide. Sie waren insofern vordefiniert, bis zu welcher Dosis es erlaubt war, mit ihnen in die Studie zu starten, und natürlich mussten dann beide Einnahmeformen auch adäquat getapert werden. Wenn es um Steroidfreiheit geht, wird natürlich über beide Einnahmeformen hinweg bewertet. Also, Steroidfreiheit zu Woche 24 heißt, weder topische noch orale Steroide durften da genommen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Preukschat, okay?

Frau Dr. Preukschat: Ja, genau, das ist okay. – Mich würde dann anschließend gleich noch mal die Einschätzung der Kliniker interessieren, ob denn eine Freiheit von topischen Kortikosteroiden in gleichem Maße patientenrelevant ist wie eine Freiheit von oralen Kortikosteroiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Jetzt habe ich schon mal Frau Wolfram, dann Herrn Stallmach, dann Herrn Rosien. Anschließend gehen wir zurück zu Frau Kunz, dann kommen Frau Bickel und Frau Sander.

Frau Wolfram (AbbVie): Frau Preukschat, ich wollte noch die zweite Frage ergänzend mit Blick auf die Hospitalisierungen beantworten. Da kann ich Ihnen sozusagen zustimmen: Wir haben Hospitalisierungen auch nach dem Abbruch weiter beobachtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stallmach.

Herr Prof. Dr. Stallmach (DGVS): Ja, Frau Preukschat, topische Steroide in der Langzeittherapie sind relevant; topische Steroide in einer Kurzzeittherapie, zum Beispiel acht Wochen, sind von untergeordneter Bedeutung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rosien.

Herr Dr. Rosien (AkdÄ): So ist es.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt noch mal die Frage an Frau Kunz: Sind Ihre Fragen jetzt beantwortet, oder haben Sie Nachfragen, Frau Kunz?

Frau Dr. Kunz: Herr Rosien hatte das auch noch mal konkretisiert: Also, in Bezug auf dieses sekundäre Therapieversagen erscheinen 12 Wochen Erhaltungstherapie dann eben nicht aussagekräftig. Aber vielen Dank auch an Herrn Stallmach für seine Antwort. – Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Bickel von der KBV.

Frau Bickel: Ich hatte das so verstanden, dass wir jetzt eine längere Studiendauer vorliegen haben, wenn ich es von der Firma AbbVie richtig verstanden habe, jetzt noch mal bezogen auf das, was Frau Kunz gesagt hat.

Noch mal eine Frage zur steroidfreien Remission. Also, ich habe jetzt wahrgenommen: Das hat einen Stellenwert. Die Steroidfreiheit – so habe ich das verstanden – hat die Firma AbbVie auch ausgewertet. Das ist dann aber nicht noch ein zusätzlicher Endpunkt, der aus der Sicht der Kliniker betrachtet werden sollte? Also, das wäre etwas, was man innerhalb des Endpunktes „Steroidfreie Remission“ mit auswerten müsste? Das war meine eine Frage.

Und dann würde ich mich noch einmal dafür interessieren, wie Sie als Kliniker zum CDAI stehen. Also, den PRO-2 hätte das IQWiG ja anerkannt. Daher nochmals die Frage: Wie bewerten Sie als Kliniker den CDAI?

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

Herr Prof. Dr. Stallmach (DGVS): Von der FDA wird der CDAI, von der EMA der PRO favorisiert. Der CDAI ist etwas in die Kritik geraten. Er ist für mich als einen etwas älteren Kollegen, der mit diesem Index aufgewachsen ist, immer noch ein sehr gebräuchlicher Index, um Krankheitsaktivität bei Patienten zu erfassen.

Zur ersten Frage, die Sie zur Steroidfreiheit gestellt haben: Wenn wir, jetzt einmal völlig unabhängig von der heutigen Diskussion, darüber zu diskutieren anfangen, ob steroidfreie Remission bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ein relevantes Therapieziel ist, dann haben wir den Fokus verloren. Das ist das, was Sie erreichen müssen, und leider erreichen wir es eben in der Praxis nicht immer. Aber das ist das, was angestrebt werden muss.

Natürlich ist eine Studie aussagekräftiger, wenn zu Beginn alle Patienten Steroide haben und dann am Ende der Induktionstherapie der Anteil der Patienten, die Steroide weiter einnehmen müssen, im Arm mit der Prüfsubstanz niedriger ist als im Arm mit der Komparatorsubstanz. Aber für mich ist das tatsächlich *der* relevante Endpunkt. Von daher bin ich von der Diskussion tatsächlich ein bisschen beeindruckt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Egal, in welche Richtung. – Herr Rosien, bitte.

Herr Dr. Rosien (AkdÄ): Aber auch ich bin noch mit dem CDAl aufgewachsen. Es gibt aber die Stellungnahme der EMA dazu, was sie sieht. Die Begründungen sind ja auch vorhanden, und danach hat man sich zu richten, wenn man eine Studie macht – fertig, würde ich jetzt mal sagen. Dann habe ich irgendwie wahrgenommen, dass es auch unterschiedliche Systeme gab, je nachdem, ob der Patient in den USA oder hier behandelt wurde. Aber das stelle ich mal dahin.

Ich würde auch noch ein Beispiel zu dem Ziel der Steroidfreiheit geben. Wenn ich bei Studienbeginn jemanden mit 15 mg Kortison habe, ich ihn dann nach Protokoll heruntersetze, er aber zu Woche 24 wieder 15 mg drin hat, dann ist er ein erfolgreicher Patient gewesen. Im Alltag kann ich einem Patienten, der ein neues Medikament hat und nach einem Vierteljahr immer noch oder wieder Kortison hat, nicht erklären, dass das eigentlich nach Studiensituation ein Erfolg ist, was er da jetzt hat; das geht nicht.

Deswegen haben sowohl Herr Stallmach als auch ich aus dem klinischen Verordnungsverhalten einfach eine gewisse Emotionalität inne, und wir merken, dass uns das zu akademisch ist. Am Ende einer Induktion muss ich den Patienten aus dem Kortison heraus haben. Das kriege ich nicht hin, das erwarte ich auch nicht von dem Risankizumab; das weiß ich. Aber es muss versucht werden, zu zeigen, ob das geht oder nicht und in welchem Umfang.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt noch mal Frau Preukschat.

Frau Dr. Preukschat: Der G-BA hat in anderen Indikationen, zum Beispiel bei Asthma bei Behandlung mit Mepolizumab und Benralizumab, durchaus die Steroidfreiheit oder die steroidfreie Remission – ich weiß nicht genau, um welchen Endpunkt es damals ging; ich glaube, um Steroidfreiheit – als Endpunkt herangezogen. Das war aber eine andere Situation: Das waren Studien, in deren Rahmen 100 Prozent der Patienten zu Baseline orale Kortikosteroide bekamen. Hier bekommt ein Viertel der Patienten Kortikosteroide zu Baseline, anteilig topisch oder oral – die genauen Anteile habe ich leider jetzt immer noch nicht herausgehört –, und dann wird bei der Auswertung quasi zusammengeworfen, ob eine Steroidfreiheit hinsichtlich oraler oder topischer Kortikosteroide besteht. Das ist aus unserer Sicht hier, unabhängig von der grundsätzlichen Diskussion über die Relevanz dieses Endpunktes, definitiv keine geeignete Auswertung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel: Nachfrage, weitere Frage?

Frau Bickel: Ich habe eine weitere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte, Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich würde gerne noch mal die Kliniker fragen, wie sie sich denn erklären, dass diese Wirksamkeitsunterschiede, wenn man sie denn so anerkennt, herauskommen. Es handelt sich ja beide Male um Interleukin-Antagonisten, ich glaube, zum einen um IL-12, zum anderen um IL-23. Das ist also kein so wahnsinnig unterschiedliches Wirkprinzip. Ich würde gern wissen, wie Sie sich das klinisch erklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stallmach, können Sie uns dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Stallmach (DGVS): Ich könnte jetzt eigentlich ein immunologisches Koreferat halten, könnte sagen, dass doppelt eben nicht immer besser ist als einfach. IL-12 und IL-23 unterscheiden sich in der Induktion von verschiedenen immunologischen Pathways. IL-12 ist mehr auf Th1-Zellen gerichtet, IL-23 mehr auf Th17-Zellen. Wir alle erleben schon, zumindest

in der Theorie, dass eine komplette Blockade von Th1 bzw. Th17 auch zu immunologisch paradoxen Reaktionen führen kann und sozusagen überschießende Information entsteht, sodass das selektive Blockieren von IL-23 dann besser ist.

Letztendlich muss man aber sagen, dass das ein Theorem ist und dass ich nie aufgrund dieses Theorems eine Substanz einsetzen würde. Vielmehr würde ich die Substanz einsetzen, wenn ich klinische Erfahrung habe, wenn mir gezeigt wird, dass zum Beispiel bei Patienten, die eine IL-12/IL-23-Blockade haben – sprich: mit Ustekinumab behandelt wurden und darunter einen Wirkungsverlust hatten oder primär nicht angesprochen haben –, eine selektive IL-23-Blockade effektiv ist. Da verweise ich auf die GETAID-Arbeit, die ich in der Stellungnahme zitiert habe: 99 von 100 Patienten mit Ustekinumab-Versagen, Patienten, die zu 100 Prozent drei verschiedene Biologika hatten, und auch hier hat man für die klinische Praxis unter Risankizumab gute Ansprechraten gesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rosien, Ergänzung?

Herr Dr. Rosien (AkdÄ): Ich sehe das in gleicher Weise. Aus den Daten auch bei den bereits zugelassenen Indikationen ergibt sich ein Hinweis, dass die gezieltere oder auf einen Rezeptor von IL-23 gezielte Suppression offensichtlich Vorteile in der Wirksamkeit und eventuell auch Vorteile hinsichtlich der Nebenwirkungen haben kann. Insofern auf Ihre Frage, ob jetzt der Kliniker überrascht ist, wenn denn tatsächlich ein Unterschied herauskäme, obwohl doch ähnliche Topics adressiert wären: Nein, ich bin am Ende nicht überrascht, wenn sich statistisch relevant und belegbar mit einer Studie vernünftigermaßen zeigen ließe, dass es so ist. Und das ist ja das, worüber wir gerade diskutiert haben.

Wenn ich das richtig verstanden habe: Wir haben noch keine 48-Wochen-Auswertung, sondern wir haben nur 88 Prozent der 24-Wochen-Auswertung, also deutlich mehr jetzt als Ergänzung vorgelegt bekommen. Aber da scheinen sich ja offensichtlich diese Dinge statistisch belastbarer darzustellen, als es in der ursprünglichen IQWiG-Auswertung war. Da habe ich doch recht? – Ja, ich sehe das Nicken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel?

Frau Bickel: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Jetzt habe ich noch mal Herrn Marek dazu.

Herr Marek (AbbVie): Gerne möchte ich dazu noch mal ergänzen, dass es diese Fragestellung, den Unterschied zwischen den beiden Molekülen, noch zu adressieren gilt und dass wir natürlich dazu optimalerweise eine direkt vergleichende Studie heranziehen können. Darüber sprechen wir heute auch, über die hochwertige, direkt vergleichende SEQUENCE-Studie. Mit dem reiferen Datenschnitt zu Woche 24 sehen wir in der Tat eindrucksvolle Vorteile von Risankizumab über alle langfristigen oder auch kurzfristigen Therapieziele, sei es jetzt die Morbidität, sei es die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Hospitalisierung oder auch die Mukosaheilung. Also, anhand der Daten lässt sich ganz klar sagen, dass Risankizumab patientenrelevante Vorteile gegenüber Ustekinumab aufweist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, Frage beantwortet?

Frau Bickel: Jetzt will ich es trotzdem noch einmal wissen – jetzt bin ich doch wieder irritiert –, und zwar: Welche Studiendauer liegt denn jetzt vor? Eben habe ich Frau Wolfram so verstanden, dass es jetzt 48 Wochen im Median sind, und jetzt sagen Sie, 24 Wochen. Das habe ich jetzt noch nicht ganz verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Haag.

Frau Dr. Haag (AbbVie): Da kann ich Licht ins Dunkel bringen. Wir haben für den 88-Prozent-Datenschnitt die Wirksamkeitsendpunkte wie geplant erst einmal für 24 Wochen ausgewertet; die Safety wurde aber auch schon weiter erhoben, und es wurden auch schon alle Daten

vorgelegt. Das heißt, für die Safety, also alle Sicherheitsendpunkte, haben wir jetzt schon 45-Wochen-Daten vorliegen und diese dann auch eingereicht. Daher rührt die Diskrepanz, die jetzt zur Verwirrung geführt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Sander bitte, PatV.

Frau Dr. Sander: Ich will noch einmal kurz auf das sekundäre Therapieversagen eingehen, was ja auch schon von der GKV adressiert wurde; 12 Wochen sind zu wenig. Aber vielleicht könnten Herr Stallmach und Herr Rosien nochmals etwas dazu sagen, weil man so ein sekundäres Therapieversagen, also die Bildung von Antikörpern gegen den Antikörper, doch auch in der Klinik sehen kann, dazu, ob da nicht vielleicht dann auch schon genügend Daten vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte, Herr Rosien, Herr Stallmach?

Herr Prof. Dr. Stallmach (DGVS): Frau Sander, 25 Prozent im ersten Jahr, 50 Prozent nach drei Jahren. Das ist der Anteil für die TNF-Antikörper, also Infliximab, Adalimumab; für Ustekinumab und Vedolizumab ist es etwas niedriger.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Frau Sander? Klare Aussage. – Herr Marek noch mal.

Herr Marek (AbbVie): Gerne kann ich zu der Fragestellung zu den Autoantikörpern auch etwas zu Risankizumab sagen. Das wurde auch im Rahmen des Studienprogramms untersucht, und hier hat man nur sehr geringe Raten von Antikörpern gegen den Wirkstoff festgestellt, rund 3 Prozent, und bei neutralisierenden Antikörpern 0 Prozent unter all den beobachteten Patienten. Das heißt, wir könnten jetzt sagen, dass dieses Themengebiet bei Risankizumab kein Problem darstellt. Auch diejenigen Patienten in der Studie, bei denen die Antikörper bemerkt worden sind, hatten keinerlei Impact in der Sicherheit oder auch in der Wirksamkeit. Das heißt, zusammenfassend lässt sich sagen, dass Autoantikörper bei Risankizumab kein Problem zu sein scheinen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Sander, Frage beantwortet?

Frau Dr. Sander: Ja. Ich würde aber gern bei Herrn Marek noch mal nachfragen, auf welche Studiendauer er sich jetzt bezieht. – Könnten Sie dazu noch mal Auskunft geben, bitte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Marek.

Herr Marek (AbbVie): Das ist im Rahmen des Phase-III-Studienprogramms untersucht worden, das heißt, 12 Wochen Induktionstherapie plus 52 Wochen Erhaltungstherapie, also 64 Wochen, die damit in diese Auswertung eingeflossen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stallmach.

Herr Prof. Dr. Stallmach (DGVS): Auch dies ist meiner Meinung nach wieder ein Nebenschauplatz, weil die Antikörperinduktion nicht gleichbedeutend ist mit Therapieversagen, oder anders formuliert: Ein nur geringer Anteil von Antikörperinduktion bedeutet nicht zwangsläufig einen geringeren Anteil von Therapieversagen. Das Haupttherapieversagen ist ein biologisches und nicht ein immunologisches. Vor diesem Hintergrund ist es gut, diese Daten zu kennen; aber das ist sicher für die Patientenbehandlung nicht entscheidend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Keine. – Dann würde ich Ihnen, Frau Wolfram, die Gelegenheit geben, noch einmal zusammenzufassen, wenn Sie das möchten.

Frau Wolfram (AbbVie): In der Tat, Herr Professor Hecken, würde ich das gerne tun. Danke schön für die Möglichkeit, noch mal die wichtigsten Punkte – Endpunkte, hätte ich fast gesagt – zusammenzufassen. Das war wahrscheinlich der Freud'sche Versprecher, weil ich denke, die heutige lebendige, zum Teil emotionale Diskussion hat sehr deutlich gezeigt, wie wichtig unterschiedliche Endpunkte aus unterschiedlichen Betrachtungswinkeln für das AM-NOG-Verfahren sind.

Wir haben hier natürlich sehr klare klinische Endpunkte; respektive gibt es, bezogen auf die Endpunkte CDAI und PROs, unterschiedliche wissenschaftliche Auffassungen, auch zwischen EMA und FDA. Ich denke, darüber kann man sicherlich im Detail streiten. Wichtig ist allerdings, dass alle diese Auswertungen, egal in welcher Operationalisierung, konsistente und statistisch signifikante Effekte zugunsten von Risankizumab gezeigt haben.

Wir haben auch sehr ausführlich über den Endpunkt „Steroidfreiheit“ diskutiert. Ich denke, die Bedeutung von Steroidfreiheit bzw. steroidfreier Remission für die Patienten ist total unbestritten, und tatsächlich ist es auch unabhängig davon, ob die Patienten zu Studienbeginn steroidfrei waren oder nicht; denn wenn der Patient Steroide im Rahmen der Studie bekommt und vorher steroidfrei war, dann ist dieses Ereignis für ihn nicht weniger relevant, im negativen Sinne natürlich.

Wir haben ebenfalls über das Thema Lebensqualität gesprochen. Ich denke, es ist in diesem Kreis unbestritten, wie wichtig die Lebensqualität und die unterschiedlichen Dimensionen von Lebensqualität sind. Bezogen auf die zwei Dimensionen des krankheitsspezifischen Instruments „emotionale Funktion“ und „soziale Funktion“ möchte ich ergänzen: Aus unserer Sicht sind diese ebenfalls relevant. Ja, natürlich sind sie im Gesamtscore enthalten, bilden aber wichtige Aspekte der patientenbezogenen Lebensqualität ab und wurden zudem auch in anderen Verfahren im G-BA früher mit berücksichtigt. Insofern finden wir das weiterhin wichtig.

Und zuletzt möchte ich noch einmal den Endpunkt „Hospitalisierungen“ erwähnen, über den wir heute auch ausführlich diskutiert haben. Ich denke, die Einstufung der erfahrenen Prüfärztinnen und Prüfärzte, was ein Morbus-Crohn-bedingtes Ereignis ist oder nicht, ist hier unbestritten. Die Daten zeigen beeindruckend diesen Vorteil bei der Reduktion der Hospitalisierung aufgrund von Morbus Crohn um 75 Prozent. Das ist wirklich ein hervorragendes Ergebnis für die Patienten in diesem Therapiegebiet.

Insgesamt war es eine sehr lebendige Diskussion. Und wenn man diese unterschiedlichen Endpunkte gemeinsam betrachtet – und ich denke, es ist wichtig, gerade diese gemeinsame Betrachtung jetzt nicht aus den Augen zu verlieren –, dann sieht man in allen Endpunkten, in allen Auswertungen, sowohl in denen, die wir bereits im Dossier vorgelegt haben, als auch in denen, die wir jetzt auf Kritik des IQWiG nachgereicht haben, in dem frühen Datenschnitt des Dossiers und auch in der Stellungnahme zum Datenschnitt konsistente, statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Effekte. Das ist letztendlich das, was für die Patienten wichtig ist.

Solche Ergebnisse in allen Dimensionen unter allen Endpunkten sind tatsächlich im AMNOG sehr selten und aus unserer Sicht in der Indikation Morbus Crohn einmalig. Deswegen sind wir überzeugt, dass wir hier auf Basis dieser gemeinsamen Effekte einen erheblichen Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Ustekinumab sehen. – Vielen Dank für die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wolfram, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an Herrn Professor Stallmach und an Herrn Dr. Rosien für ihre Stellungnahmen und dafür, dass sie uns hier Rede und Antwort gestanden haben, auch wenn es Ihnen, Herr Stallmach, an zwei, drei Stellen ein bisschen schwergefallen ist: Theorie und Praxis; zwei Welten prallen aufeinander. Wir bedanken uns ganz herzlich. Wir werden das, was wir heute gehört haben, in unsere Diskussion hier mit einbeziehen.

Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 15:08 Uhr