



Mündliche Anhörung

gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Spesolimab (D-902)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. Juni 2023
von 14:29 Uhr bis 15:33 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**:

Herr Dr. Henschel

Herr Dr. Jumpertz

Herr Dr. Elzer

Herr Dr. Saure

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

Herr Prof. Dr. Rascher

Herr Dr. Wille

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

Herr Prof. Dr. Augustin

Herr Dr. von Kiedrowski

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschenden Arzneimittelhersteller (vfa)**:

Herr Dr. Rasch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir haben im Augenblick noch 50 Sekunden vor der Zeit, aber ich glaube, wir können mit den Formalien schon einmal beginnen. Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Montag, Anhörungstag. Wir beschäftigen uns in der kommenden Stunde mit Spesolimab, ein neu zugelassener und jetzt auch markteingeführter Wirkstoff zur Behandlung der generalisierenden pustulösen Psoriasis in der Akutbehandlung. Der pharmazeutische Unternehmer ist Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.

Basis der heutigen Nutzenbewertung ist zum einen das Dossier von Boehringer und die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. April 2023 zu diesem Wirkstoff. Stellung genommen haben die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Dermatologische Gesellschaft und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Boehringer müssten anwesend sein Herr Dr. Henschel, Herr Dr. Jumpertz, Herr Dr. Elzer und Herr Dr. Saure, für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft Herr Professor Augustin und Herr Dr. von Kiedrowski, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Rascher und Herr Dr. Wille sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen und anschließend treten wir in die Frage-und-Antwortrunde ein. Wer macht das? – Herr Henschel, bitte. Sie haben das Wort.

Herr Dr. Henschel (Boehringer Ingelheim): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Vielen Dank auch für die freundliche Begrüßung und die Möglichkeit zu einer kurzen Einleitung. Sehr geehrte Damen und Herren! Zu Beginn möchte ich Ihnen meine Kollegen vorstellen, die heute dabei sind: Bei uns ist Herr Dr. Thorsten Jumpertz. Er ist innerhalb des Bereichs Marktzugang der verantwortliche Projektleiter für das Dossier von Spesolimab. Für die Biostatistik des Projekts ist Herr Dr. Daniel Saure anwesend. Unsere medizinische Fachabteilung vertritt heute Herr Dr. Joachim Elzer. Mein Name ist Andreas Henschel. Ich leite bei Boehringer Ingelheim das Team Health Technology Assessment.

Worum geht es in dieser Anhörung? Sie haben es erwähnt, Herr Vorsitzender, wir möchten gerne mit Ihnen über unseren neuen Wirkstoff Spesolimab sprechen. Spesolimab wurde im Dezember letzten Jahres für die Indikation, ich zitiere: „zur Behandlung von Schüben bei erwachsenen Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis“, kurz GPP, zugelassen. Im Folgenden würde ich gerne diese Abkürzung verwenden.

Die GPP ist eine seltene Hauterkrankung und kann potenziell lebensbedrohlich verlaufen. Kennzeichnend für die GPP sind Schübe mit großflächiger Pustelbildung der Haut. Diese können mit systemischen Entzündungsreaktionen einhergehen. Während eines solchen Schubs leiden die Patientinnen und Patienten an Symptomen wie Schmerzen, Juckreiz und Fatigue, und sie sind in ihren täglichen Aktivitäten stark eingeschränkt. So ein Schub ist sehr belastend. Die Behandlung erfolgt in der Regel im Krankenhaus. Bislang gibt es keinen Therapiestandard. In der Versorgungsrealität sehen wir ein heterogenes Bild von Therapieoptionen. Unserem Verständnis nach wurde hier bislang sehr viel ausprobiert, um den Patientinnen und Patienten zu helfen.

Selbst zur Evidenz der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich nichts außer den breiten Zulassungen von Prednison und Prednisolon. Boehringer Ingelheim hat auch in dieser seltenen Indikation eine randomisierte, kontrollierte Studie, die EFFISAYIL 1, durchgeführt. Diese hat zur ersten spezifischen Zulassung im Anwendungsgebiet durch die EMA geführt.

Für weitere Erläuterungen zu den klinischen Daten möchte ich gern an meinen Kollegen, Herrn Jumpertz, abgeben, der darauf näher eingehen kann, wenn Sie erlauben, Herr Vorsitzender.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Selbstverständlich. Bitte.

Herr Dr. Jumpertz (Boehringer Ingelheim): Sehr geehrte Damen und Herren! Wie bereits von Herrn Henschel erwähnt, ist die Pustelbildung als schwerwiegendes Ereignis eine relevante Komplikation. Die Pusteln platzen normalerweise irgendwann auf, was zur Folge hat, dass Kleidung oder Bettwäsche mit der Haut verkleben. Die Haut ist außerdem sehr schmerzempfindlich, was jegliche Art von Berührung angeht. Wie man sich vorstellen kann, ist auch die Schutzfunktion der Haut gestört. Komplikationen wie Infektion, Volumenverlust oder eine gestörte Temperaturregulation können in der Folge auftreten.

In der Studie EFFISAYIL 1 wurde dieses Ereignis im für die Patientinnen und Patienten relevanten Endpunkt vollständige Pustelfreiheit abgebildet. Dort zeigte sich nach einer Woche ein signifikantes relatives Risiko von 10,8, welches damit im Bereich eines dramatischen Effekts liegt. Dies bedeutet eine Verbesserung unter der Behandlung mit Spesolimab um mehr als das Zehnfache. Sogar zu Tag 3 war der dramatische Effekt bezüglich vollständiger Pustelfreiheit schon signifikant.

Bei der patientenberichteten Lebensqualität sehen wir ebenfalls schon früh einen Vorteil zugunsten von Spesolimab. Im weiteren deskriptiven Verlauf ist eine deutliche und schnelle Verbesserung sichtbar. Bei den Nebenwirkungen zeigen sich keine Nachteile für Spesolimab gegenüber Placebo.

Ich möchte noch kurz auf die zweckmäßige Vergleichstherapie eingehen. Als zVT hat der G-BA systemische Glucocorticoide festgelegt. In der EFFISAYIL 1 Studie war die Therapie von systemischen Glucocorticoiden in Form einer Ausweichmedikation erlaubt. Sie war jedoch nicht regelhaft vorgesehen. Deshalb ergeben sich Limitationen für den Vergleich gegen die zVT, wie auch das IQWiG angemerkt hat. Wir haben uns daher intensiv mit der Evidenz für Glucocorticoide in der GPP sowie deren Stellenwert in der Versorgung befasst.

Bereits im Dossier haben wir systematisch nach jeglicher Art relevanter Evidenz für systemische Glucocorticoide in der GPP gesucht. Dazu haben wir versucht, RCT zu finden, die über den Brückenkompator Placebo einen indirekten Vergleich zwischen Spesolimab und der zVT ermöglichen würden. Bei dieser Suche haben wir, wie auch der G-BA in seiner Evidenzrecherche, keine einzige Studie identifizieren können. Auch eine Suche nach weiteren Untersuchungen mit systemischen Glucocorticoiden zur Durchführung nicht adjustierter Vergleiche ergab keine relevanten Treffer. Bis auf deren breite Zulassung findet sich also keine Evidenz für den Nutzen systemischer Glucocorticoide in der Schubtherapie der GPP.

Aufgrund der sehr schwachen Evidenzlage hat Boehringer Ingelheim eine nicht-interventionelle Studie initiiert. Diese Studie namens SCRIPTOR konnte in Deutschland 15 Patienten mit insgesamt 24 Schüben identifizieren. Bei nur drei Schüben wurden systemische Glucocorticoide als Monotherapie eingesetzt. Auf dieser Basis war ebenfalls kein indirekter Vergleich möglich.

Es hat sich allerdings gezeigt, dass die Schubtherapie sehr heterogen ist. Dabei kommen teilweise systemische Glucocorticoide zum Einsatz, wie in der Studie SCRIPTOR bei etwa 12 Prozent der behandelten Schübe. In der Studie EFFISAYIL 1 erhielten nur vier von 53 Patientinnen und Patienten zur Behandlung des letzten Schubes vor Studieneinschluss systemische Glucocorticoide, sprich: nur knapp acht Prozent.

Eine Therapie zur Linderung der Symptome war in der Studie EFFISAYIL 1 als Begleitmedikation in beiden Armen zugelassen und wurde entsprechend eingesetzt. Es erfolgte daher im Vergleichsarm zwar nur in einem Fall eine Therapie mit systemischen Glucocorticoiden, supportive Therapien wurden jedoch eingesetzt. Das deckt sich mit dem Eindruck, der sich sowohl aus der SCRIPTOR-Studie, als auch aus den Daten zur Versorgung

der EFFISAYIL 1 Patienten vor Studieneinschluss ergibt. Daher bildet die Studie EFFISAYIL 1 unserer Einschätzung nach die Versorgungsrealität gut ab.

Auch vor dem Hintergrund der Effektstärke, also einer Verzehnfachung des Erreichens der vollständigen Pustelfreiheit, halten wir die Ergebnisse daher für die Nutzenbewertung geeignet und sehen einen Zusatznutzen für Spesolimab.

Jetzt würde ich gern an Herrn Henschel zurückgeben, wenn Sie erlauben, Herr Vorsitzender.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Dr. Henschel (Boehringer Ingelheim): Vielen Dank. Wie Herr Jumpertz geschildert hat, sind wir uns der Limitationen bewusst, die sich im Vergleich zu den systemischen Glucocorticoiden ergeben. Wir finden nicht einmal einarmige Studien für einen indirekten Vergleich. In der eigens durchgeführten, nicht interventionellen Studie SCRIPTOR wurden nur zwölf Prozent der Schübe mit systemischen Glucocorticoiden therapiert.

Für Spesolimab wiederum liegt eine randomisierte, kontrollierte Studie vor. Gleichzeitig sehen wir im Vergleich zu Placebo und supportiven Begleitbehandlung einen zehnfach stärkeren Effekt bei der vollständigen Pustelfreiheit. Wir haben hier also eine Kombination von hochwertiger Evidenz und einem Effekt mit dramatischem Ausmaß. Deshalb sind diese Daten aus unserer Sicht trotz der genannten Unsicherheiten geeignet, einen Zusatznutzen für Spesolimab abzuleiten.

Vielleicht noch einen Punkt zum Thema der Erhaltungstherapie: Im Placeboarm unserer Studie gab es nur drei Patienten, die bis zum Tag vor der Randomisierung eine Erhaltungstherapie bekamen. Diese Therapien konnten das erneute Aufflammen eines Schubs nicht verhindern und wurden daraufhin abgesetzt. Wie bei der Schubtherapie wird auch bei der Erhaltungstherapie unseres Wissens viel ausprobiert, und auch hier ist die Evidenzlage sehr schwach. Zugelassen sind systemische Glucocorticoide sowie topische Glucocorticoide und Dapson.

Aus dem entsprechenden Beratungsgespräch des G-BA wissen wir, dass Glucocorticoide nicht für die Erhaltungstherapie der GPP infrage kommen. Zu Dapson: In den Daten der EFFISAYIL 1 Studie sehen wir nur einen einzigen Patienten, der Dapson als Erhaltungstherapie bekommen hat. Er bekam es nur für zwei Monate, und das war elf Jahre vor Studieneinschluss.

Lassen Sie mich abschließend zusammenfassen: Wir sprechen bei der GPP über eine seltene Erkrankung. Die Schübe treten noch seltener auf. Trotz der Seltenheit hat Boehringer Ingelheim eine RCT durchgeführt. Die Schubtherapie erfolgt nach unseren Erkenntnissen in Ermangelung spezifischer Therapieoptionen sehr heterogen und mit supportiven Begleitbehandlungen. Trotz der vorhandenen Zulassung von systemischen Glucocorticoiden finden wir keine nutzenbegründende Evidenz. Die uns vorliegenden Daten deuten darauf hin, dass diese auch in der Versorgung nur bei einem kleinen Teil der Patienten eingesetzt werden.

Das Leitsymptom der GPP ist die schwerwiegende Pustelbildung der Haut. Bei der Rückbildung dieser Pusteln bis zur vollständigen Pustelfreiheit sehen wir einen zehnfach stärkeren Effekt im Vergleich zu Placebo, supportiven Begleitmedikationen und Ausweichmedikation. Bei den Nebenwirkungen wiederum sehen wir keine Nachteile gegenüber Placebo. – Wir freuen uns nun auf die Diskussion mit Ihnen. Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Hentschel, Herr Dr. Jumpertz, für diese Einführung. Wir sind bereits beim Thema. Meine erste Frage geht an Herrn Professor Augustin und Herrn von Kiedrowski. Wir haben gehört, wie schwierig es ist, Evidenz für adäquate Alternativbehandlungen abzubilden. Deshalb die konkrete Frage: Wie werden Patientinnen und Patienten in Deutschland mit einem akuten Schub der GPP unter real existierenden Bedingungen, über den jetzt zu bewertenden Wirkstoff hinweggedacht, behandelt? Welche Rolle spielen die Glucocorticoide bei der initialen Kontrolle des

Entzündungsgeschehens? Das war, wie gerade am Schluss von Herrn Henschel gesagt wurde, doch eher eine untergeordnete.

Werden die Therapien, die zur Schubkontrolle eingesetzt werden, bei einer Akutbehandlung abgesetzt? Wie lange dauern die Schübe in der Regel? Das wäre etwas, um das einzuordnen. Aber der Schwerpunkt liegt auf der Bedeutung der Glucocorticoide, damit man ein Gefühl dafür hat. Wer möchte beginnen? – Herr Augustin, bitte.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Vielen Dank. Zunächst ist allen, glaube ich, klar, dass es sich um eine seltene Erkrankung handelt, von der wir weniger als 500 Patienten im Jahr stationär in Behandlung haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe bei mir 170 bis 400 Patienten stehen. Das darf man nicht mit einer Massenerkrankung verwechseln. Das ist klar. Das war mir auch nicht klar, bevor ich mich hierauf vorbereitet habe.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Genau. Diese unter 500 heißt, dass wir an keinem Zentrum, auch nicht an den Uniklinken, wo ich tätig bin, eine höhere Patientenzahl vorfinden, die es erlauben würde, einen evidenzbasierten Therapiestandard zu entwickeln. Was an den vielen mit wenigen Patienten arbeitenden universitären Zentren daraus entstanden ist, sind verschiedene Vorgehensweisen. Manche setzen initial systemische Steroide ein, wenn jemand mit einem schweren Schub kommt. Manche machen es gerade nicht, weil diese Patienten meistens aufgrund ihrer starken Allgemeinsymptomatik hohes Fieber, starke Reduktion des Allgemeinbefindens, Risikofaktoren für Infektionen keine Steroide bekommen sollen. Insofern gibt es zwei Schulen. Wir selbst individualisieren das Ganze, aber setzen häufiger Biologika ein, TNF-alpha-Inhibitoren wie Infliximab, Adalimumab, als dass wir noch systemische Steroide verwenden.

Im Einzelfall kann das einmal kurzfristig notwendig sein. Man macht es dann ungern und sicher nicht über längere Zeit als wenige Tage, weil Sie auch das zweite Risiko haben, dass es nach dem Ansprechen beim Ausschleichen oder Weglassen der Steroide zu einem Rebound kommt und erst recht eine Pustulose auftritt. Dieses Rebound ist das, was wir als zweites neben den Komplikationen unter der systemischen Steroidbehandlung und den Infektionen befürchten. Von daher sind häufig die TNF-Blocker eine bessere Alternative, wobei sie relativ lange brauchen, bis sie wirken. Insofern haben wir da einen unmet need. Das, was wir bei Spesolimab als schnelle Reaktion und fast komplette Beseitigung der Pusteln sehen, ist bisher durch nichts erreicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Augustin. – Herr von Kiedrowski, Ergänzungen?

Herr Dr. von Kiedrowski (DDG): Wie Sie wissen, bin ich nicht in der Klinik, sondern in der Praxis tätig, habe aber aufgrund der Lokalisation der Praxis sehr weite Wege zu einer stationären Versorgungseinrichtung, die eine dermatologische Führung hat. Insofern sehe ich zum Teil orale Steroide selten, aber eher von internistisch geführten Abteilungen, Intensivstationen, wo die Patienten ohne dermatologisches Konzil im Rahmen dieser allgemein sehr stark beeinträchtigenden Erkrankung landen. Ich selber habe in der Praxis in den letzten fünf Jahren zwei Patienten gehabt.

Der eine war gerade durch eine orale Steroidtherapie, die bei einer normalen, also einer Psoriasis vulgaris, gegeben wurde, in diese pustulöse Form abgeglitten. Den habe ich damals, wie von Professor Augustin gesagt, mit Infliximab ambulant behandeln können, weil die Allgemeinsymptome wie Fieber nicht so stark ausgeprägt waren. Ein anderer Fall ist von mir mit Interleukin-17-Antagonisten erfolgreich behandelt worden.

Aber orale Steroide, wie gerade gesagt, sind kein dermatologischer Standard, zumindest von den meisten Kliniken. Sie bergen zum einen die Infektionsgefahr bei dem reduzierten Allgemeinzustand und beim Absetzen zusätzlich diese Reboundeffekte, sodass ich sie nicht als Therapiestandard ansehen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr von Kiedrowski. Jetzt habe ich Herrn Marx vom GKV SV und Frau Bickel von der KBV. Herr Marx, bitte.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. Ich greife auf, was Herr Augustin gerade ins Gespräch gebracht hat, dass es ein Wiederauftreten der Erkrankung nach der Akutbehandlung mit oralen Steroiden gibt. Die Frage richtet sich an den pU: Wenn es bekannt ist, dass diese Problematik auftritt, warum haben Sie trotzdem so ein extrem kurzes Studiendesign von nur acht Tagen gewählt und nicht länger therapiert, um eine Nachhaltigkeit des Effekts zu sehen und eventuell zu zeigen, inwiefern dieses Wiederauftreten unter Spesolimab vorkommt oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte das für den pU beantworten? – Herr Henschel.

Herr Dr. Henschel (Boehringer Ingelheim): Wir sehen für die akute Situation die Therapiedauer als adäquat an, weil wir nach diesen acht Tagen Effekte sehen. Der überwiegende Teil der Patienten mit Spesolimab hat innerhalb der ersten Woche die Pustelfreiheit. Dazu könnte Herr Saure gerne ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Saure.

Herr Dr. Saure (Boehringer Ingelheim): Vielen Dank. Herr Henschel hat es gerade gesagt, für die akute Erkrankung und die Schwere der Erkrankung sehen wir die Dauer der Studie als adäquat an. Das Studiendesign an sich hängt auch mit der akuten Situation direkt zusammen. Es handelt sich hier um eine präspezifizierte Analyse über zwölf Wochen. Konfirmatorisch haben wir uns die Pustelfreiheit an Tag 8 angeschaut. Wenn wir die Ergebnisse sehen, sehen wir ein sehr schnelles Ansprechen unter Spesolimab im Sinne eines dramatischen Effekts, und dies nicht nur am Tag 8 sondern schon am Tag 3.

Ab Tag 3 hat jede dritte Person die Pustelfreiheit unter Spesolimab erreicht. Dieses Ansprechen erhöht sich noch bis Tag 8 und bleibt über die zwölf Wochen erhalten. Zudem zeigen die Patientinnen und Patienten ein gutes Sicherheitsprofil über die Zeit, auch die Lebensqualität verbessert sich kontant über die zwölf Wochen.

Da wir, wie wir im Eingangsstatement erwähnt haben, die Pustelfreiheit als das relevante Ziel bei der Behandlung eines Schubs ansehen, sind wir der Überzeugung, dass Tag 8 ausreichend ist, um den Behandlungserfolg abschließend beurteilen zu können. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rascher und Herr Wille von der AkdÄ haben sich auch zu dieser Frage gemeldet. Herr Professor Rascher, bitte.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Es wurde gesagt, dass das Studienprotokoll und das, was erarbeitet wurde, letztendlich der Versorgungsrealität entsprechen. Das Studienprotokoll passt nicht genau in die Versorgungsrealität; denn es ist ein erzwungener Abbruch der Langzeittherapie. Jeglicher Verzicht auf eine Akuttherapie in der Kontrollgruppe ist eigentlich problematisch. Die Studie ist auch viel zu kurz. Ich denke, der Wirkstoff hat Potenzial, aber mit so einer kurzen Studie kann das nicht gezeigt werden. Die geringe Patientenzahl, die sehr kurze Studiendauer ermöglichen keine sichere Beurteilung der Verträglichkeit und der Wirksamkeit nach acht Tagen. Man sieht nicht, ob es einen Rebound gibt oder nicht. Von daher kritisiere ich das oder frage den Unternehmer: Warum hat man die Studie so kurz angelegt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Vielleicht noch Herr Wille zur Ergänzung und dann geben wir die Frage an den Unternehmer zurück.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich glaube, dass es keine etablierte Standardtherapie gibt, ist allgemein akzeptiert. Es ist so, wie wir es in der AkdÄ diskutiert haben und Herr Rascher gesagt hat, dass es trotzdem eine Behandlung gibt, die sehr bunt ist. Ich habe einmal durchgezählt. Es gibt sieben oder acht Wirkstoffe, die von verschiedenen Statements eingesetzt werden, wie es

beschrieben ist. Insofern könnte man sagen, man gibt in der Kontrollgruppe das, was gemacht wird, so heterogen es vielleicht auch ist. Aber man hätte dann einen pragmatischen Ansatz und würde zumindest mit dem vergleichen, was in der Praxis, in der Versorgung Usus ist. Das wäre der eine Punkt, der, meine ich, bei dem vorhandenen Potenzial des Stoffes ein verlässliches und verwertbares Ergebnis geben würde. Das ist das eine. Herr Rascher hat bereits gesagt, dass uns das mit den acht Tagen, die man nur beurteilen kann, viel zu kurz erschien und aus unserer Sicht mindestens vier Wochen angebracht wären.

Zum dritten würde ich kurz auf die Aussage eingehen, es gebe kein Problem mit der Verträglichkeit gegenüber Placebo. Ich glaube, das ist nicht ganz korrekt. Es gibt durchaus eine zumindest numerische Häufung von Infektionen und Überempfindlichkeitsreaktionen. Das ist bei dieser relativ kleinen Fallzahl nicht signifikant. Aber es waren 17 Prozent versus 6 Prozent bei den Infektionen und Überempfindlichkeitsreaktionen 9 Prozent versus 6 Prozent. Ich glaube, das sollte man zumindest vor dem Hintergrund der Unsicherheiten, die man tatsächlich hat, nicht ganz außer Acht lassen. – Das sind die Dinge, die von unserer Seite zunächst zu ergänzen wären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Wille. – Herr Henschel vom pharmazeutischen Unternehmer hat sich dazu gemeldet.

Herr Dr. Henschel (Boehringer Ingelheim): Vielen Dank für die Anmerkungen. Ich würde die aufteilen. Wir äußern uns erst zur Studiendauer und dann zu der Frage von Herrn Wille, zu den Nebenwirkungen. Zurück zur Studiendauer: Wir sehen bei 60 Prozent der Patienten nach acht Tagen Effekte. Die Sicherheit ist die volle Zeit erhoben worden. – Das einleitend, damit würde ich gern an Herrn Saure für die Studiendauerfrage übergeben und danach an Herrn Elzer für die Nebenwirkungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Saure.

Herr Dr. Saure (Boehringer Ingelheim): Zum Studiendesign: Das Design hängt mit der akuten Situation eines Schubs zusammen. Der Studie EFFISAYIL 1 geht eine entsprechende Phase-I-Studie voraus, in der wir schon das schnelle Ansprechen von Spesolimab in der ersten Woche gesehen haben. Im Detail antworten sechs von sieben Personen, die in die Studie eingeschlossen wurden, mit Pustelfreiheit am Tag 8. Erst dieses schnelle Ansprechen hat dieses Studiendesign ermöglicht. Wie Herr Henschel eingangs erwähnt hat, schauen wir uns die Daten über die zwölf Wochen an. Wir schauen bis zu Tag 8 verschiedene Szenarien, Populationen und Astements an und sehen konsistente Effekte, die alle das schnelle Ansprechen von Spesolimab zeigen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Elzer.

Herr Dr. Elzer (Boehringer Ingelheim): Zu den AE zu den Infektionen: Es ist so: Ja, es gab ein wenig mehr Infektionen im Spesolimab-Arm. Das ist richtig. Das waren aber alles Infektionen, die vom CTCAE-Grad ≤ 2 waren. Das heißt, es waren keine schweren Infektionen dabei. Es konnte auch kein Muster erkannt werden, dass es eine bestimmte Art von Infektionen gibt. Bei so geringen Patientenzahlen kann es auch sein, dass es saisonal bedingt ist. Wie gesagt, die Infektionen waren nicht schwer. – Das dazu. Ich weiß die zweite Frage nicht mehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie sollten zu den Infektionen etwas sagen. Ich wollte nicht in Ihre betriebsinterne Regie eingreifen, aber das war genau das, was an Sie delegiert war, Herr Elzer. – Herr Marx, Nachfrage? Wir sind bei der Beantwortung Ihrer Frage, sonst käme Frau Bickel dran.

Herr Dr. Marx: Es wurde nicht darauf eingegangen, inwiefern vielleicht die Nachhaltigkeit untersucht wurde, aber okay.

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

Frau Bickel: Vielen Dank. Ich möchte die Frage an die Kliniker richten. Habe ich das richtig verstanden, Glucocorticoide werden nicht generell zur Behandlung des Schubes eingesetzt

und die anderen Therapien, die es gibt, sind allesamt Off-Label? Habe ich das richtig verstanden? Das heißt, wir haben letztendlich keinen Therapiestandard. Das nehme ich erst einmal so mit.

Das Nächste, das mich interessiert: Das ist zur Behandlung des Schubes zugelassen worden. Was man der Nutzenbewertung bzw. des Moduls auch entnehmen konnte, ist, dass zusätzlich eine Basistherapie erfolgt. Das ist eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Ich würde gern das Studiendesign verstehen. Was war genau mit der Basistherapie? Musste die abgesetzt werden, wenn ein Schub entstanden ist? Das ist die Frage, die mich zumindest vom Studiendesign vom pharmazeutischen Unternehmer interessiert.

Dann eine Frage an die Kliniker: Was macht man als Basistherapie? Ist es sachgerecht, die Basistherapie abzusetzen, wenn ein Schub entsteht?

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

Herr Dr. Henschel (Boehringer Ingelheim): Den einen Punkt, der zur Nachhaltigkeit der Effekte offengeblieben ist, würde gern Herr Jumpertz machen, und Herr Elzer kann sich dann zur Basistherapie äußern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das machen wir so.

Herr Dr. Jumpertz (Boehringer Ingelheim): Wir sehen, dass die Studie über zwölf Wochen ging und dass die Patienten danach für 16 Wochen nachbeobachtet wurden. Das heißt, wir decken einen Zeitraum ab, der über sechs Monate geht, wobei ein Großteil der Patienten die Option wahrgenommen hat, in eine Open-Label-Studie zu wechseln. Wir haben für einen kleineren Anteil der Patienten Informationen über sechs Monate, in denen sie keinen Schub mehr bekommen haben. Für die anderen Patienten in der Open-Label-Studie könnte ich auch sagen, dass ein Großteil von denen im Beobachtungszeitraum von aktuell über zwei Jahren keinen Schub mehr bekommen hat, wobei die eine zusätzliche Therapie bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Elzer.

Herr Dr. Elzer (Boehringer Ingelheim): Es ist nicht so, dass den Patienten aktiv eine Therapie entzogen wurde, um einen Schub zu provozieren. Es gab Therapien, bei denen eine Wash-out-Phase beachtet werden musste, damit die Patienten in die Studie randomisiert werden konnten. Das sah so aus: Wenn die Patientin oder der Patient einen Schub erhalten hat, wurde geschaut, ob in der Vergangenheit eine Medikation vorlag. Wenn die Wash-out-Phase eingehalten wurde oder lang genug war, konnten die Patienten randomisiert werden. Wenn die Wash-out-Phase nicht eingehalten wurde, wurden die Patienten nicht randomisiert.

Es gab auch Therapien, die bis zu einem Tag vor Randomisierung erlaubt waren. Diese Therapien mussten mit der Randomisierung abgesetzt werden. Man muss aber beachten, dass ein Schub unter dieser Therapie neu entstanden ist. Insofern ist die Therapie höchstwahrscheinlich nicht wirksam gewesen. Wir haben auch keine Evidenz gefunden, dass es Sinn macht, die Therapie, wenn sie keine Wirkung hat, weiterzuführen. Insofern waren die Patienten dann randomisiert. Alle Patienten konnten in der ersten Woche, wie bereits erwähnt, Therapien zur Symptomlinderung bekommen, sprich: zum Beispiel Schmerztherapie oder Cremes. Das ist meine Antwort darauf. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt dazu eine Nachfrage von Frau Bickel, dann Anmerkungen von Frau Nink, Herrn Rascher und Herrn Augustin. Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Genau das ist meine Frage. Dann habe ich das richtig verstanden. Das heißt, zum Zeitpunkt der Randomisierung ist gerade an dem Tag ein Schub aufgetreten. Ich habe eine Frage an die Kliniker. Ich kenne das von anderen Therapien nicht so, dass man dann die Basistherapie absetzt, sondern eigentlich setzt man in anderen Therapien möglicherweise Glucocorticoide etc. zur Behandlung des Schubes ein. Ist es sachgerecht, dass man hier eine Basistherapie, die teilweise aus Ciclosporin, Methotrexat usw. bestand, absetzt?

An den pharmazeutischen Unternehmer habe ich die Frage: Haben Sie zugelassen, dass andere Basistherapien wieder angesetzt werden konnten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Wir lassen jetzt Herrn Rascher, Herrn Augustin, Frau Nink und den pU zu Wort kommen. Herr Rascher.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Ich wollte noch etwas zum Studienprotokoll sagen. Es ist so, dass die Langzeittherapie abgesetzt wurde. Das provozierte möglicherweise Schübe. Es ist, denke ich, anzunehmen, dass der Effekt dieses Wirkstoffs bei Fortführung der Langzeittherapie und bei patientenindividueller Schubtherapie deutlich geringer ausgefallen wäre. Stimmt der pU dem zu? Sie haben provoziert, alles abgesetzt, keine lokale Therapie, dann sehen Sie, wie Sie gesagt haben, einen dramatischen Effekt bei diesen wenigen Patienten. Ich sehe auch, dass dieser Wirkstoff Potenzial hat. Aber mit dieser Studie zu sagen, das ist ein wirklicher Zusatznutzen, das kann ich nicht verstehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Rascher. – Jetzt Herr Professor Augustin, Herr Dr. von Kiedrowski, dann Frau Nink und der pU.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Ich gehe noch einmal zurück zu den Fragen von Frau Bickel. Wie sieht dieser initiale Zeitpunkt und enge Zeitraum beim Start der Exposition gegenüber Spesolimab versus Placebo aus? Man muss genau hinschauen, was vorausgehend in den wenigen Tagen vorher erfolgt ist. Es ist nicht so, dass die Patienten vorher regelhaft eine Abdeckung mit einer sogenannten Basistherapie haben, wie wir es aus der Rheumatologie kennen, sondern viele haben Schübe aus einer therapiefreien oder nur mit einer topischen Therapie kontrollierten Situation heraus. Insofern ist es dann bei dem entstehenden Schub durchaus häufig so, dass man mit einer Therapie überhaupt erst startet.

Da ist keine vergleichende Systemtherapie gemacht worden, es konnten aber topische Maßnahmen, wenn ich das richtig verstanden habe, weitergeführt werden. Dadurch ist zwar keine Chancengleichheit gegeben, aber es war auch nicht therapiefrei, auch nicht im Placeboarm. Das ist der eine Teil dazu.

Der zweite war die Frage: Wie ging es weiter? Was ist der zur Kontroverse stehende weitere Verlauf? Da ist es so, dass nach Tag 8 bis Woche 12 durchaus eine Nachbeobachtung stattfand. Wenn man sich die Daten anschaut, ist es nach Tag 8 außerordentlich stabil gewesen, nicht nur der klinische Score, sondern es sind die CRP-Werte, die Granulozyten-Werte weitgehend im Normalbereich geblieben, im Spesolimab-Arm war die Lebensqualität die ganze Zeit bis Woche 12 im Normalbereich und auch der Schmerz-Score. Natürlich ersetzt das keinen aktiven Komparator. Aber es kann durchaus für diese Therapie konstatiert werden, dass es bei den exponierten Patienten bis Woche 12 keinen Rebound gegeben hat und dass der Verlauf stabil war.

Der indirekte Vergleich, der nicht möglich war, ist etwas, was uns als Klinikern nur möglich ist, mit unserer Erfahrung zu unterlegen und zu überlegen, welches Medikament das leistet, was wir hier bei Spesolimab im Vergleich gesehen haben. Mir fällt dazu keines ein. Seitdem wir Spesolimab verordnen können, auch vorher schon im compassionate use, ist für mich Spesolimab der Standard geworden. Wir haben seitdem vier Patienten mit Schüben gehabt, die alle erfolgreich behandelt wurden. Ich bin bereit, einzuräumen, dass die Evidenz im Vergleichsarm nicht optimal ist, aber die Stabilität der ersten Woche hat sich durchaus im Langzeitverlauf gezeigt, und wir sehen in praxi gute Verläufe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Augustin. – Jetzt Herr Dr. von Kiedrowski, danach Herr Hentschel dazu, dann Frau Nink und Frau Bickel mit der Fortführung der Frage. Herr von Kiedrowski.

Herr Dr. von Kiedrowski (DDG): Vielen Dank, Herr Hecken. Ich will auch noch einmal auf das Thema der Basistherapie eingehen. Sie müssen beim Krankheitsverständnis von zwei Patientengruppen ausgehen. Eine Gruppe hat überhaupt keine Basistherapie in diesem Sinne, dass Sie sagen, der hatte eine Systemtherapie X. Hier wurde Methotrexat oder Ciclosporin

genannt. Unter Methotrexat ist das Auftreten einer generalisierten pustulösen Psoriasis sogar beschrieben, sondern Sie haben Patienten, die vielleicht unter einer blanden Therapie bei einer leichten vulgären Psoriasis stehen, aber dann eine andere Krankheitsentität, nämlich die generalisierte pustulöse Psoriasis entwickeln.

Es gibt aber auch Patienten, die wegen eines ganz anderen Labels unter einer Psoriasis vulgaris, unter einem Biologikum oder einem konventionellen Systemtherapeutikum stehen und trotzdem unter dieser laufenden Therapie in einen GPP-Schub kommen. Da wäre auch zu postulieren, dass die bisherige Therapie, die für eine andere Erkrankung, also die vulgaris, gelaufen ist, diesen Schub hat nicht verhindern können, sodass es dann nicht zu einer Kombinationstherapie des vorbestehenden Biologikums plus Spesolimab kommen kann, sodass auch da diese Basistherapie, wenn Sie das so nennen wollen, für eine vulgäre Psoriasis pausiert wird. In dem Sinne können Sie auch sagen: abgesetzt wird. Sie wird nicht zeitgleich gegeben, und Sie behandeln dann die pustulöse Form und können danach, wenn dieses Krankheitsgeschehen im Griff ist, wieder die vulgäre Psoriasis mit der vorherigen Therapie weiterbehandeln.

Aber Sie müssen diese Patientenkollektive auseinanderhalten, und deshalb ist es nicht so, dass Sie eine Therapie weiterlaufen lassen, unter der es zu einem generalisierten Schub gekommen ist, weil er unter dieser Therapie aufgetreten ist. Dann macht die Fortführung zunächst gegebenenfalls in Kombination mit Spesolimab klinisch-wissenschaftlich keinen Sinn.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. von Kiedrowski. – Jetzt Herr Henschel vom pU, danach Frau Nink vom IQWiG.

Herr Dr. Henschel (Boehringer Ingelheim): Das ist jetzt gar nicht so einfach, weil einige Fragen schon beantwortet wurden. Wenn ich es richtig gesehen habe, ist die Frage noch offen, wie die Basistherapie in der Studie erlaubt war. Dazu könnte sich Herr Elzer äußern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Herr Elzer, bitte.

Herr Dr. Elzer (Boehringer Ingelheim): Wie gesagt, als Basistherapie in der ersten Woche kann man verstehen, dass die Symptombindung stattgefunden hat, sprich: Schmerzmittel, aber auch, wie Herr Augustin sagte, topische Anwendungen für die Haut. Insofern das zu dem Thema.

Ansonsten war von Herrn Rascher die Frage, wie das mit dem Absetzen der Arzneimittel war. Aber ich denke, das wurde von den klinischen Experten gut erklärt. Es gibt eine therapiefreie Zeit, in der die Patienten, wie der Name sagt, keine Therapie erhalten. Insofern wurden die nicht zwanghaft abgesetzt. Es gab tatsächlich drei Patienten, die am Tag minus 1 eine Therapie erhalten und die zu diesem Tag abgesetzt haben. Aber auch hier gilt, das sind Therapien, unter denen der Schub wieder aufgetreten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Elzer. – Frau Nink, IQWiG.

Frau Nink: Es ist einiges gesagt worden, aber ich wollte gern noch einmal auf das Studiendesign zu sprechen kommen, weil gesagt wurde, es ist eine RCT und bildet den Versorgungsalltag ab. Was in der Studie gemacht wurde, ist: Man hat den Einsatz von Spesolimab mit einem Arm mit einem verzögerten Einsatz von Spesolimab verglichen; denn die Patientinnen und Patienten, die im Kontrollarm waren und acht Tage lang auf eine Ausweichmedikation verzichtet haben, hatten dann die Möglichkeit, in der Studie unverblindet Spesolimab zu bekommen. Das haben die meisten der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm bekommen. Das waren über 80 Prozent. Das heißt, ich vergleiche Spesolimab direkt gegenüber Spesolimab verzögert.

Dann ist noch die Frage: Was ist in den ersten acht Tagen gewesen? Es ist schon so, dass eigentlich jegliche Basistherapie abgesetzt werden sollte, spätestens beim Einsetzen des Schubes. Ich habe Herrn Augustin so verstanden, dass man das individuell einschätzen muss.

Aber in der Studie war es so: Je nachdem, wie die Ausweichphasen waren, mussten manche Substanzen früher abgesetzt werden. Beispielsweise das Infliximab oder Cyclophosphamid, oder systemische Glucocorticoide mussten mit einem gewissen Abstand zu Schub abgesetzt werden. Andere mussten unmittelbar beim Einsetzen des Schubs abgesetzt werden.

Aber dann gab es eigentlich acht Tage lang quasi keine Therapie für diese Patientinnen und Patienten. Wenn sie es ohne Ausweichmedikation bis dahin geschafft haben, und das wurde ihnen empfohlen, konnten sie das Spesolimab bekommen. Ich finde, es ist jenseits der Diskussion um systemische Glucocorticoide die Frage, ob das tatsächlich den Versorgungsalltag widerspiegelt. Das ist eine Frage an die Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Als erstes hat sich Herr Henschel dazu gemeldet, dann die Kliniker.

Herr Dr. Henschel (Boehringer Ingelheim): Vielleicht einen kurzen Punkt vor den Klinikern: Herr Elzer könnte sich noch dazu äußern. Es wurde keinem Patienten eine Hintergrundtherapie entzogen. Die drei, die einen Schub bekamen, mussten sie absetzen, weil die Therapie nicht gewirkt hat. Zu der anderen Situation kann sich Herr Elzer erneut äußern.

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

Herr Dr. Elzer (Boehringer Ingelheim): Um das noch einmal klar darzustellen: Bei den Patienten wurde vor der Randomisierung gecheckt, ob sie eine Wash-out-Phase eingehalten haben. Wie von Herrn Augustin beschrieben, gibt es therapiefreie Zeiten. Das heißt, das waren Patienten, die irgendwann in der Vergangenheit einmal einen Schub hatten und dafür eine Therapie bekommen haben. Der Schub ist vorbei, und die Therapie wird dann, je nachdem, was es für eine Therapie ist, mehr oder weniger schnell abgesetzt. Dann haben sie die Chance auf eine therapiefreie Zeit. Wenn diese Patienten in der therapiefreien Zeit einen erneuten Schub bekommen haben und die Auswaschphase der vorherigen Therapie, des vorherigen Schubs gewährleistet war, wurden sie in die Studie aufgenommen. Es wurde keine Langzeittherapie abgesetzt, um den Schub zu provozieren. Das muss man ganz klar betonen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Elzer. – Gibt es Anmerkungen dazu von den Klinikern oder der AkdÄ? Sonst würde ich an Frau Nink zurückgeben. Frau Nink, eine Nachfrage?

Frau Nink: Ja, eine kurze. Wenn die Patienten nicht abgesetzt haben, konnten sie nicht in die Studie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, so habe ich es verstanden.

Frau Nink: Im Prinzip sind die Patientinnen und Patienten schon vorher eingeschlossen worden, und die Randomisierung hat dann stattgefunden, wenn der akute Schub eingetreten ist. Das heißt, ich musste mir als Patient schon überlegen, wenn ich an der Studie teilnehmen will, dann macht es Sinn, dass ich meine Medikation absetze, sonst habe ich die Auswaschphase nicht erreicht, und dann werde ich nicht an der Studie teilnehmen können. Das ist die Konsequenz, wenn ich das richtig verstanden habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So habe ich es bislang auch verstanden. Wenn es anders wäre, müsste jetzt jemand widersprechen. Ich frage Sie noch einmal, Herr Elzer. Es war so. Sie haben gerade genickt.

Herr Dr. Elzer (Boehringer Ingelheim): Ja. Die Überlegungen der Patienten kann ich nur mutmaßen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber das Faktum haben wir beschrieben.

Herr Dr. Elzer (Boehringer Ingelheim): Wie gesagt: Die Patienten sehen nicht voraus, wann sie einen Schub bekommen. Deshalb kann man nicht sagen, dass sie unheimlich motiviert sind, dass sie möglichst schnell die Therapie absetzen, nur um an der Studie teilzunehmen. So habe ich es zumindest gerade verstanden, dass es so interpretiert wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. von Kiedrowski, Sie haben sich gemeldet.

Herr Dr. von Kiedrowski(DDG): Zum Verständnis: Ein Patient, der in seiner Anamnese einmalig einen Schub hatte, hat, nachdem dieser Schub behandelt wurde, in der normalen Realität aktuell anschließend keine weitere Erhaltungstherapie außer Hautpflege; denn wenn der GPP-Schub beseitigt ist, ist er in der Regel ohne eine Dauerbehandlung, sondern man macht Hautpflege. Insofern verstehe ich nicht, dass es jetzt hieß, er hat das abgesetzt, um nach Möglichkeit wieder in eine GPP-Studie zu kommen.

Die Patienten wissen nicht, in welchem Intervall – es ist auch nicht jeder Patient, der einen nachvollziehbaren Rhythmus hat, wann er wieder in seinen Schub kommt. Es gibt Patienten unter einer Therapie, die aber wegen einer anderen Indikation, also einer Psoriasis vom Plaque-Typ, in einer Dauertherapie sind. Dort haben wir eine Maintenance, die beibehalten wird. Auch in einer solchen Phase kann ich zusätzlich als eigenständiges Krankheitsbild eine GPP entwickeln. Dann hätte ich die Situation, dass ich entscheiden muss, ob ich mit der Behandlung der Plaque-Psoriasis weitermache oder sie fortführe und versuche, additiv die GPP zu behandeln.

Aber im Regelfall ist es eine schubförmige Erkrankung ohne klare Intervalle. Das heißt, ein Patient, der aus einer stationären Behandlung entlassen wurde, hat das Therapeutikum, und seien es seinerzeit die oralen Steroide als Schubunterbrechung, dann wieder abgesetzt und bleibt danach in einer Hautpflege. Aber das ist nicht als Basistherapie zu bezeichnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. von Kiedrowski. – Frau Nink, gibt es noch Anmerkungen?

Frau Nink: Ich glaube, ich habe verstanden, dass es hier sehr individuelle Situationen gibt. In der Studie ist es nur ziemlich einheitlich gemacht worden. Die Patientinnen und Patienten konnten keine Basistherapie haben, wenn sie die Studienmedikation bekommen haben, und sie haben dann auch keine bekommen. Erst ab Tag 8 war zusätzlich die unverblindete Gabe mit Spesolimab möglich. Das ist der Punkt. Individuell mag es sehr unterschiedlich sein, was für die Patientinnen und Patienten richtig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber ich glaube, das haben wir als Faktum allseits bestätigt und anerkannt, egal, ob es kritisiert wird oder nicht. Es ist klar gesagt worden, jawohl, das war so. Dann erteile ich Frau Bickel das Wort.

Frau Bickel: Dann habe ich das von den Klinikern so verstanden, dass das eine Therapie ist und vielleicht auch sachgerecht sein mag. Sagen wir einmal, die hatten schon einmal einen Schub, dann würde man das Medikament möglicherweise wieder absetzen, dann gehen sie noch einmal in einen Schub und man behandelt das. Aber dann ist die Frage: Wenn ein erneuter Schub auftritt, was macht man dann? Sie haben eben die TNF-alpha-Blocker etc. genannt. Aber hier war in der Studie nichts erlaubt. Hier wurde nur das neue Medikament gegeben und dann Placebo. In einem Fall wurde ein Glucocorticoid verabreicht.

Wenn man sich die Tabellen anschaut, die das IQWiG aufbereitet hat, was letztendlich im vergangenen Schub gegeben wurde, steht dort Methotrexat oder Ciclosporin etc. Noch einmal die Frage an die Kliniker: Wenn es keine – so habe ich es verstanden – Dauertherapie ohne möglicherweise eine Hautpflege gibt, was macht man konkret, wenn wieder ein Schub auftritt?

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

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Ich wiederhole mich. Man wird in einem Schub medikamentös behandeln, und das wird in der Regel eine systemische Therapie sein, die aber keinen Standard hat, die in den Zentren individuell eingesetzt wird und sich nach Patientenmerkmalen richtet. Hier ist es so, dass ersatzweise eine topische Therapie in dem Placeboarm erlaubt war und natürlich eine symptomatische Behandlung von Schmerzen, von Allgemeinsymptomatik usw.

Da ist die Frage: Reicht diese topische Therapie zur Kontrolle der Entzündungssituation aus? Da ist es so: Ich würde normalerweise unter den klinischen Bedingungen nicht so behandeln, sondern eine Systemtherapie aufsetzen. Die sind alle Off-Label, aber das ist Behandlungspraxis. Man würde den Patienten im Vergleichsarm insofern mit einem Add-on behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr von Kiedrowski, Ergänzungen?

Herr Dr. von Kiedrowski (DDG): Wenn ein Patient, wie Sie das gerade geschildert haben, zum Beispiel Ciclosporin in der Vergangenheit X Monate oder Jahre vorher beim letzten Schub hatte und vor der Studie jetzt quasi ohne Medikament wieder in die Praxis oder Klinik käme, würde man im Zweifelsfall das gleiche Behandlungsschema noch einmal probieren, was sich jetzt durch ein neues Medikament, das im Label ist, ändert. Aber in der Vergangenheit war es vor der Studie, vor dem Medikament so: Wenn der Patient zum Beispiel unter Ciclosporin einzufangen war, hätte er es beim nächsten Mal wieder für einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten in Ermangelung einer Alternative gegebenenfalls noch einmal bekommen. Aber wenn es einmal funktioniert hat, hätte ich es auch beim zweiten Mal wieder primär damit versucht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wille, danach noch einmal Frau Bickel.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich frage mich, warum das in der Vergleichsgruppe nicht so gemacht wurde, wie Sie gerade geschildert haben, das, was zum Beispiel bei Schüben der Patienten in der Vergangenheit gewirkt hat. Es kann sicherlich sein, dass man bestimmte Mittel nicht kombinieren möchte. Das kann ich nachvollziehen. Aber das wird nicht für alle der Fall sein, sodass man zumindest das im Vergleichsarm hätte geben können, was im Versorgungsalltag – Standard kann ich nicht sagen – üblich ist. Das beeinträchtigt in meinen Augen die Aussagekraft der Studie. Das wäre ein relativ pragmatischer Ansatz gewesen und hätte möglicherweise vergleichbare Ergebnisse gebracht. Das will ich nicht abstreiten.

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

Herr Dr. von Kiedrowski (DDG): Das wäre aus meiner Sicht grundsätzlich möglich gewesen. Ich würde hier ethische Argumente in Anklang bringen. Wenn ich aus den Vorbehandlungen, aus der Phase-I-Studie vom schnellen Wirken einer Substanz wie Spesolimab weiß und dann den Placeboarm mit Ciclosporin gegenzusetzen, wo ich die schnelle und gleich gute Wirkung sowieso nicht erreichen kann, dann ist für mich die Frage, ob ich diese Randomisierung vornehme, weil ich nach acht Tagen ein anderes Ergebnis habe, das ich mit dem Vormedikament, sei es Methotrexat, sei es Ciclosporin, das wir auch in der vulgären Form für einen Schub einsetzen können, aber ich komme ethisch nicht an den gleichen Behandlungsergebnis. Deshalb wäre es für mich zumindest medizinisch ethisch zu erklären und zu sagen, dann warte ich diese eine Woche, um den Unterschied zu zeigen und gebe diesen Patienten die gleiche Chance und halte sie nicht auf einer Medikation, die aus bekannten Daten definitiv langfristig schlechter wirkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wille noch einmal zur Replik.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Mit ethischer Vertretbarkeit zu argumentieren, ist in meinen Augen sehr schwierig. Es ist sicherlich so: Wenn Sie eine Frage beantwortet haben und eine Therapie wesentlich besser als alles ist, was man bisher hatte, ist es natürlich so, dass man eine solche Studie nicht mehr machen darf. Aber genau diese Frage sollte die Studie beantworten. Insofern ist das ein kleiner Zirkelschluss. Das würde ich nicht als Grund oder Begründung akzeptieren wollen. Da wäre ich etwas vorsichtig. Ich will das nicht überbetonen, aber –

Herr Dr. von Kiedrowski (DDG): Dann steht es jetzt eins zu eins.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gut, dass es jetzt eins zu eins steht – schauen wir einmal. Für mich wäre das Naheliegende, ohne mich in irgendeiner Weise parteiisch zu machen, dass ich sage, okay, selbst wenn ich von der Überlegenheit und der schnellen Wirksamkeit dieses

Wirkstoffs überzeugt bin, kann ich die Patienten im Vergleichsarm zumindest einmal für acht, neun oder zehn Tage statt nur mit Schmerzmittel und etwas Symptomkontrolle mit einer anderen, bislang im Versorgungsalltag vielleicht auch nicht so reüssierenden Therapieoption behandeln. Dann kann ich mir überlegen, ob ich jetzt ausweichen muss oder nicht, und dann lasse ich sie cross overn.

Es ist nicht so, dass wir sagen, wir hätten die damit unwiederbringlich für eine lange Zeit in einem anderen Therapieregime. Aber das ist eine methodische Frage, wenn wir darüber diskutieren müssen. Das ist ganz klar. – Frau Bickel, weitere Fragen.

Frau Bickel: Das Problem ist, wenn alle, die man für den Schub einsetzen würde, Off-Label sind, ist das tatsächlich ein Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da sind wir beim Solisten.

Frau Bickel: Genau. Deshalb habe ich das noch einmal gefragt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war lange vor dem Solisten, aber das ist jetzt ein Problem für uns. Das ist klar.

Frau Bickel: Ich will es nur klar bekommen: Die ganzen systemischen Therapien sind alle Off-Label-Therapien, die man bislang im Schub eingesetzt hat. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Außer den Glucocorticoiden.

Frau Bickel: Außer den Glucocorticoiden, die man aber nicht einsetzt. Das ist das eine. Das andere ist: Ich würde gern den Stellenwert der Phototherapie erfragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Die Phototherapie hat keinerlei Stellenwert in der Behandlung der akuten GPP. Das macht kein Mensch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, das macht kein Mensch. Es gibt also keinen Aufsatz von irgendeinem im „New England Journal“, der gesagt hat, das könnten wir. Es ist auch in der Literatur und den Leitlinien und Gott weiß was herrschende Meinung.

Herr Dr. von Kiedrowski (DDG): Ich glaube, der Gesundheitszustand der Patienten ist für eine Phototherapie nicht geeignet. Das Belichten, Hitzeexposition ist schwierig, wenn sie schon Fieber haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. „Das macht kein Mensch“ bedeutet, es ist medizinisch nicht indiziert. Okay. Ich wollte es nur übersetzen. Ich hätte früher auch gesagt, „das macht kein Mensch“ und das wäre für mich hinreichende Evidenz, aber das ist im G-BA nicht ausreichend. – Herr Rasch vom vfa, danach Herr Professor Augustin.

Herr. Dr. Rasch (vfa): Vielen Dank. Ich bin bekanntlich kein Dermatologe, habe aber zwei GPP-Schübe im privaten Umfeld in den letzten Jahren erlebt, den letzten leider erst vor wenigen Wochen. Der dauerte über mehrere Tage. Ich habe mich etwas über das Absetzen gewundert, weil zum Beispiel eine biologische Basistherapie bei Plaque-Psoriasis als Injektion in mehrwöchigen Abständen erfolgt. Ein Absetzen oder das Bekommen einer nächsten Injektion direkt nach dem Schub entspricht nicht dem Zyklus. Aber es wurde auch hier erwogen, diese in den ersten Tagen und Wochen abzusetzen.

Eigentlich sollte die Anmerkung mehr in die methodische Richtung gehen. Wir sehen hier eine Effektgröße, die in der Größenordnung eines dramatischen Effekts liegt. Das wäre selbst bei einem nicht randomisierten historischen Vergleich von relevanter Größe. Hier liegt aber sogar eine randomisierte Studie vor, bei der im Kontrollarm teilweise Cortison eingesetzt werden konnte. Die genannten Vorschläge einer Off-Label-Therapie als zVT kann ich insofern wenig nachvollziehen, zumal es keine Standardtherapie gibt.

Aus unserer Sicht sind es insgesamt Effekte, die durch diese Störgrößen, über die man sicherlich diskutieren kann, nicht erklärbar sind und so auch herangezogen werden sollten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rasch, für diese Anmerkung und Einordnung. Herr Augustin hat geschrieben: „Das letzte Kreuz ist erledigt.“ Wenn wir alle wüssten, wann wir das letzte Kreuz getragen haben, ginge es uns besser. Wer möchte sonst noch ein Kreuz tragen oder anmerken? Ansonsten würde ich das Wort an Herrn Henschel geben, damit er das final zu einem würdigen Ende führt. Ich sehe kein Kreuz mehr, damit sind Sie an der Reihe, Herr Henschel, zur Zusammenfassung. Bitte schön.

Herr Dr. Henschel (Boehringer Ingelheim): Final ist nicht so einfach. Ich versuche es einmal, aus unserer Sicht zusammenzufassen. Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die gemeinsame Diskussion. Wir haben uns über viele Dinge ausgetauscht, einmal zu den systemischen Glucocorticoiden. Hier ist die Evidenz sehr unklar. Wir sehen weder in der EFFISAYIL 1-Studie noch in der SCRIPTOR-Studie viele Patienten. Von den klinischen Experten habe ich gelernt, woran das liegen könnte. Diese Substanzen scheinen in der Therapie keine große Rolle zu spielen und sind kein dermatologischer Standard in der Klinik. So habe ich es eben verstanden.

Zur Hintergrundtherapie: Es wurde keinem Patienten eine Erhaltungstherapie aktiv weggenommen. Die Begründung hierzu haben wir gehört, Therapien zur Linderung der Symptome wie Schmerztherapien. Viele Schmerzmittel wurden gegeben. Hautpflege war in der Studie jederzeit erlaubt.

Vielleicht noch ein letzter Punkt zur Studiendauer: Wir sehen signifikante dramatische Effekte schon nach drei Tagen, bestätigt zum primären Zeitpunkt am Tag 8. Diese Effekte blieben über den confirmatorischen Auswertungszeitraum bis Woche 12 erhalten. Solange wurden auch die Sicherheitsdaten erfasst. Aus unserer Sicht ist das für die Bewertung geeignet.

Deshalb lassen Sie mich abschließend festhalten: Wir können für Spesolimab über die randomisierte kontrollierte Studie hochwertige Evidenz zeigen, trotz der seltenen Erkrankung bei drei gleichzeitig einen dramatischen Effekt für die vollständige Pustelfreiheit. Deshalb glauben wir, dass man daraus einen Zusatznutzen ableiten kann. – Herzlichen Dank und Ihnen alles Gute!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Henschel, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die Fragen gestellt haben und vor allen Dingen an die Kliniker, die die Fragen beantwortet haben. Wir werden das, selbstverständlich zu werten haben, was hier besprochen und diskutiert wurde. Damit können wir diese Anhörung beenden. Denjenigen, die uns als Experten verlassen, wünsche ich noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 15:33 Uhr