

Stellungnahme zum IQWiG Bericht

Seit 2011 existiert das so genannte AMNOG (Arzneimittelneuordnungsgesetz). Im Rahmen des dieses AMNOG Verfahrens soll das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen prüfen inwieweit neue Medikamente einen Mehrwert gegenüber bereits vorhandenen Präparaten aufweisen und dem Gemeinsamen Bundesausschuss Empfehlungen geben. Dies hat Auswirkungen auf die Zulassung und den Preis des Medikaments.

Aktuell befindet sich das Präparat Cosentyx im AMNOG Verfahren und das IQWiG hat im ersten Schritt keinen Zusatznutzen feststellen können.

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) fordert als Bewertungsmaßstab eines Zusatznutzens im Vergleich zu einem anderen Wirkstoff eine Heilung der Psoriasis gemessen an einer Verbesserung des PASI im Vergleich zum Ausgangswert um 100%.

Der Wissenschaftliche Beirat nimmt zum IQWiG-Bericht Stellung. Der DPB appelliert an die organisierte medizinische Wissenschaft und einzelne Wissenschaftler mit Stellungnahmen gegenüber dem Gemeinsamen Bundesausschuss zu reagieren, damit die IQWiG-Bewertung einem Abgleich mit der wissenschaftlichen Wirklichkeit unterzogen wird. Es geht um die bestmögliche Behandlung von Menschen mit Schuppenflechte.

Das stellt der Wissenschaftliche Beirat des DPBs fest:

Zur Bewertung der Güte eines Nutzens von Arzneimitteln werden direkte Vergleichsstudien heran gezogen. Dabei wird ermittelt, ob eine neue therapeutische Substanz einen Zusatznutzen zu einer zulässigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet hat. Für den neuen Wirkstoff Secukinumab wurde der patientenrelevante Nutzen zu Ustekinumab im direkten vergleichenden Studie CLEAR (CAIN457A2317) für die Zweitlinientherapie durchgeführt.

Für diese Studie wurden Patienten ausgewählt, die gemäß des geltenden Labels für Secukinumab und damit Kandidaten für eine systemische Psoriasis-Therapie entweder für Ustekinumab oder Secukinumab sind.

Der primäre Endpunkt der Studie war die PASI-90-Antwort nach Woche 16 (d.h. eine mindestens 90%ige Verbesserung des Ausgangsbefundes zu diesem Zeitpunkt). Das IQWiG hat bei der Bewertung der Studie keinen Zusatznutzen feststellen können und begründet dies damit, dass bei einer PASI-100-Reduktion, eine absolute Abheilung aller Psoriasismerkmale, nach Woche 24 keine signifikante (statistische) Überlegenheit in der Subgruppe der Patienten nachgewiesen worden sei, die das Label für Ustekinumab erfüllen.

Die wissenschaftliche Aussagekraft einer Studie beruht auf zu Beginn einer Studie festgelegten primären Outcomeparametern unter Berücksichtigung aller eingeschlossenen Probanden. Bei der Studie CAIN457A2317 war der primäre und untersuchte Parameter die 90%ige Verbesserung des PASI bei Woche 16.

Die vom IQWiG zur Bewertung herangezogene Reduktion des PASIs von 100 nach Woche 24, bei einer Teilmenge des Gesamtkollektives (Subpopulation), lag nicht im statistisch gepowerten Bereich der Studie, da sowohl ein anderer Parameter, als

auch ein anderer Zeitpunkt herangezogen wurden. Das widerspricht jeder wissenschaftlichen Logik. Selbst in dieser Subpopulation und am nicht primären Zeitpunkt der statistischen Planung der Studie wurde jedoch, obwohl hierfür keine Signifikanz erwarten werden kann, eine Signifikanz sowohl in der PASI-75 als auch in der PASI-90-Antwort belegt. Als statistisch signifikant werden Unterschiede zwischen Gruppen beschrieben die $p=0,05$ sind. In der PASI-100 Antwort in Woche 24 zeigte sich ein Unterschied von $p=0,051$, d.h. gerade eben nicht statistisch signifikant.

Was veranlasst das IQWiG einen anderen Parameter und andere Zeitpunkte zu bewerten, die gar nicht zum Studiendesign passen?

Aus welchem Grund der Bewertungszeitpunkt Woche 24 sinnvoller sein soll als ein späterer Zeitpunkt, erschließt sich bei einer Psoriasis wissenschaftlich nicht. Schuppenflechte bedeutet potentiell lebenslange Krankheitsverläufe von Patienten mit erheblicher Krankheitslast.

Die wissenschaftliche Realität blendet die Bewertungsgrundlage des IQWiG aus, dass eine absolute oder vollkommene Remission (PASI 100) bei der Therapie einer Psoriasis vulgaris kein relevantes oder gar sinnvolles patientenrelevantes Zielkriterium darstellt. Die PASI-100-Antwort stellt in der Praxis oder in der Klinik absolut kein gebräuchliches Instrument dar. Sowohl in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie Psoriasis vulgaris, als auch in den europäischen Leitlinien der Psoriasis stellt die PASI-75%-Reduktion die Richtgröße als Messinstrument für den Therapieerfolg eines Patienten dar. Selbst bei einer Minderung des PASI-Wertes um lediglich 50% kann eine Therapie weitergeführt werden, falls die Lebensqualität des Patienten gut ist ($DLQI < 5$).

Der Verweis des IQWiGs auf die deutsche S3-Leitlinie Psoriasis vulgaris, dass eine PASI-100-Antwort gefordert und/oder Ziel der Therapie der Psoriasis ist, kann nur als Fehlinterpretation oder Missverständnis der Autoren des IQWiG-Berichts gewertet werden. Die medizinische Ethik und intentionell ärztliches Handeln verlangen grundsätzlich eine „Heilung“, die bei einer Psoriasis die volle Remission der Erkrankung zum Ziel hätte. Dass dies bei einer Psoriasis kaum immer hundertprozentig möglich und deshalb auch nicht zulassungsrelevant ist, ist an den Bewertungsmaßstäben der AMNOG-Verfahren zu onkologischer Medikamente belegt. Warum diese Maßstäbe bei einer lebenslangen Psoriasis nicht gelten, erschließt sich nicht.

In allen dem Wissenschaftlichen Beirat bekannten Schwerpunktzentren und in der fachärztlichen Betreuung von Psoriasis-Patienten im Zusammenschluss von Psoriasis-Netzärzten (PsoNet) stellt die PASI100 Reduktion kein realistisches und von allen Patienten zu erreichendes Therapieziel. Die dem Psoriasis-Patienten medizinwissenschaftlich erklärbare und medizinwissenschaftliche sinnvolle Verbesserung seines Hautzustandes ist die primär in der S3-Leitlinie Psoriasis vulgaris beschriebene PASI-75-Reduktion.

Es ist doch keine wissenschaftliche Sensation, dass bei der Festlegung primärer Endpunkte der PASI-Wert nicht bei allen Probanden eintritt. Es ist doch ein gutes Ergebnis für Patienten, wenn sich der Wert weiter verbessert als das vorher festgelegte Studienziel. Erstmals erreichten eine größere Anzahl von Patienten eine PASI-90-Reduktion durch eine Behandlung mit einem IL17 Antikörper, was zuvor ein unrealistisches Ziel der Behandlung war. Aus Patientensicht ist es Ziel, dass die wesentlichen lebensweltlichen Belastungen und die psychische Belastung der gesellschaftli-

chen Stigmatisierung erheblich gemindert wird (30 % von Menschen mit Psoriasis erkranken zusätzlich an Psoriasis-Arthritis und werden abhängig vom PASI-Wert zusätzlich auch psychisch krank) Im Übrigen erreicht die gemessene dermatologische Lebensqualität (DLQI) bei einer PASI-90-Reduktion bei 15-20% der Patienten überwiegend einen DLQI Wert von 0 oder 1, was einer Beschwerdefreiheit durch die Schuppenflechte gleich kommt und zwar im Vergleich zu Patienten mit einer PASI 75 Reduktion der Fall ist.

Eine 100%ige Reduktion des PASIs wird wie das IQWiG behauptet nicht zur Beurteilung einer Therapieeffektivität dienen können. Die Psoriasis vulgaris ist eine getriggerte, lebensweltlich belastende, chronische entzündliche Erkrankung. Bei einem Teil der Patienten entwickelt die Krankheit Psoriasis einen starken schubweisen Charakter, der auch durch patientenbezogene Faktoren beeinflusst werden kann. Selbst bei der vom IQWiG herangezogenen PASI-100-Betrachtung, einer nahezu vollkommenen Symptombefreiheit, finden sich im realen Leben leider überhäufig kleinste intermittierend Haut- und/oder Nagelveränderungen. Damit werden alle Patienten, die eine hundertprozentige Abheilung nicht erreichen, fehlbehandelt. Es ist nicht definiert, wie diesen Patienten nach dem Stand des medizin-wissenschaftlichen Wissens behandelt werden müssen. Es ist aktuell bei neuen, in der wissenschaftlichen Forschung befindlichen Substanzen in Studien nicht möglich bei mehr als der Hälfte der Probanden statistisch signifikante Ansprechraten mit einer PASI-100- Reduktion zu erreichen. Eine PASI100 Reduktion kann nach derzeitigen Erkenntnissen kein realistisches Therapieziel sein. Therapieziele müssen unter realen Lebensbedingungen tatsächlich erreichbare und gut definiert abbildbar sein. Welche unmittelbaren medizinischen Konsequenzen bei Zielerreichung gezogen werden müssen, ergibt sich erst wenn sie erreicht wurden. Im Fall der Therapie der Psoriasis hieße dies eine Bewertung der therapeutischen Möglichkeiten. Konsequenterweise weitergedacht hätte ein PASI-100-Reduktion als Therapieziel zur Folge, dass bei einem überwiegenden Anteil der aktuell (sehr gut) therapierten Patienten die Therapie intensiviert (verstärkt) oder umgestellt werden müsste. Insbesondere gesetzlich Versicherte haben einen gesetzlichen Anspruch nach dem Stand des medizinischen Wissens behandelt zu werden. Jedoch stehen dazu überhaupt keine Präparate zur Verfügung, die das leisten könnten. Unter Wirtschaftlichkeitsaspekten dürften dann kein Psoriasis mehr behandelt werden. Da die zugelassenen Therapien keinen evidenten Nachweis haben, das Zielkriterium der Nutzenbewertung des IQWiGs signifikant zu erreichen. Damit wäre in Deutschland faktisch keine Behandlung einer Schuppenflechte mehr möglich.

Aus Psoriasis-Netzwerken von Vertragsärzten, als auch aus deutschen Registerdaten ist bekannt, dass die Lebensqualität von Patienten bei einer PASI-90-Reduktion deutlich häufiger einen DLQI 0 oder 1 haben, als dies bei einer PASI-75 oder PASI-50 Reduktion der Fall ist. Auch aus diesem Grunde wird die PASI-90-Reduktion als Abbild abnehmender Belastung des Patienten durch Psoriasis als anzustrebendes Therapieziel diskutiert, weil es möglich ist, dieses Therapieziel auch erreichen zu können. Bisherige Ergebnisse belegen nicht, dass mit einem PASI über 90 ein höherer patientenrelevanter Nutzen gemessen am DLQI erreichbar ist.

Secukinumab hat (in der dafür nicht gepowerten Studie, trotzdem) in Woche 24 signifikant mehr Patienten mit einer PASI-75-Reduktion (entsprechend aktuellem Leitlinienziel) als auch einer PASI-90 Reduktion als Ustekinumab in der Zweitlinientherapie. Belastbare Head to Head-Studien zum Nutzenbeleg - wie das IQWiG sie erwartet - fehlen, da niemand davon ausgehen konnte, dass die EMA (Europäische Arzneimittelbehörde) dem Wirkstoff auch die Erstlinientherapie gestattet. Hier zeigt sich die ganz Schwäche des AMNOG-Prozesses, der lediglich zur Preisfindung dient. Un-

verständlich und medizinisch nicht nachvollziehbar bleibt in der Gesamtbetrachtung wie im Sinne der Patienten die Entscheidung der EMA beim IQWiG begründet wird, eine andere Bewertung von Messinstrumenten zu fordern, die primäre Endpunkte ändert.

Das Dilemma bleibt, das das AMNOG keine Lösung hat, wenn ein neuer Wirkstoff als Erst- und Zweitlinientherapie die Zulassung erhält, die Nutzenstudien aber nur gegen eine zulässige Vergleichstherapie als Zweitlinientherapie angelegt waren und demgemäß keine Studien vorgelegt werden können, die als Komparator eine zulässige Vergleichstherapie unter den Systemtherapeutika der Erstlinien-Behandlung haben. Wie bei dieser Gemengelage eine faire Bewertung des Nutzens erfolgen kann erschließt sich dem Beirat nicht

Secukinumab hat sich sowohl in den klinischen Studien als auch in der kurzen Zeit seit der Zulassung als wichtiges Medikament zur Behandlung insbesondere solcher Patienten etabliert, die als austerapiert gelten oder eine potentielle Bedrohung durch Antikörperbildung anderer Biologika und folgendem Wirkverlust des Medikaments haben. Insbesondere bei diesen Patienten, die unter den aktuell verfügbaren Präparaten keine Verbesserung der psoriatischen Situation erwarten können, ist der Wirkstoff medizinische ultima ratio.

Zusammenfassend stellt der Beirat des DPBs fest, dass für die ärztliche Versorgung von Psoriasis-Patienten, die zur Nutzenbewertung herangezogenen Argumentationsstränge des IQWiG, die Festlegung der PASI-100-Reduktion zur Bewertung eines patientenseitigen Nutzens de facto unrealistisch und damit (irrtümlich) als falscher Bewertungsparameter gewählt wurde. Der Beirat hofft, dass der Gemeinsame Bundesausschuss der die Nutzenbewertung letztendlich festlegt, welche Implikationen für die Versorgung von Psoriasis-Patienten in Deutschland damit verbunden sein werden.

PD Dr. Andreas Körber

Sprecher des Wissenschaftlichen Beirats

im September 2015

Wissenschaftlicher Beirat:

Prof. Dr. Matthias Augustin; Prof. Dr. Joachim Barth; Dr. Frank Behrens; Dr. Norbert Buhles; PD Dr. Sascha Gerdes; Prof. Dr. Wolfgang Harth; PD Dr. Andreas Körber; PD Dr. Jörg Lohmann; Prof. Dr. Ulrich Mrowietz; Dr. Sandra Philipp; PD Dr. Marc Alexander Radtke; PD Dr. Thomas Rosenbach; Prof. Dr. Gerhard Schmid-Ott; Prof. Dr. Michael Peter Schön; Prof. Dr. Michael Sticherling; Dr. Ansgar Weyergraf; Dr. Dagmar Wilsmann-Theis; Prof. Dr. Uwe Wollina