



Mündliche Anhörung

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

hier: Inebilizumab (D-1306)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. Juli 2026
von 11:00 Uhr bis 12:04 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Herr Dr. Kropff

Herr Dr. Medelnik

Frau Dr. Flossmann

Frau Dr. Buchholz

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)**:

Herr Prof. Dr. Kleger

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh)**:

Herr Prof. Dr. Leipe

Herr PD Dr. Schmalzing

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

Herr Dr. Schnitzer

Frau Dr. Frick

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Zenas BioPharma, Schweiz**:

Frau Badamgarav

Frau Dr. Warmbold

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Herden

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Meine sehr verehrten Damen und Herren, einen schönen guten Morgen von meiner Seite! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beschäftigen uns jetzt zweimal mit Inebilizumab, als Erstes in der Indikation aktive IgG4-assoziierte Erkrankung. Es handelt sich um eine Nutzenbewertung zu einem neuen Anwendungsgebiet. Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sowie die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. Juni 2026.

Wir haben Stellungnahmen erhalten vom pharmazeutischen Unternehmer Amgen, von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie, von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, von Sanofi-Aventis sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Herzlichen Dank dafür.

Wie Sie wissen, muss ich zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Amgen müssten anwesend sein Herr Dr. Kropff, Herr Dr. Medelnik, Frau Dr. Flossmann und Frau Dr. Buchholz, für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Herr Professor Dr. Kleger, für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie Herr Professor Dr. Leipe und Herr PD Dr. Schmalzing, für Sanofi-Aventis Deutschland Herr Dr. Schnitzer und Frau Dr. Frick, für Zenas BioPharma Frau Badamgarav und Frau Dr. Warmbold sowie für den vfa Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Herr Dr. Kropff (Amgen): Das übernehme ich.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Dr. Kropff, Sie haben das Wort. Bitte schön.

Herr Dr. Kropff (Amgen): Sehr geehrte Frau Dr. Optendrenk! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir an dieser Stelle auf die aus Sicht von Amgen wichtigsten Aspekte zu Inebilizumab bei Erwachsenen mit aktiver Immunglobulin-G4-assoziiierter Erkrankung, kurz IgG4-RD, eingehen dürfen. Zuvor möchte ich gerne meine Kolleginnen und Kollegen von Amgen vorstellen: Herr Dr. Medelnik ist für die medizinischen Aspekte von Inebilizumab in der IgG4-RD zuständig. Frau Dr. Buchholz und Frau Dr. Flossmann vertreten die Abteilung Marktzugang und waren für das Dossier verantwortlich. Mein Name ist Stefan Kropff, und ich bin medizinischer Leiter von Amgen in Deutschland.

Für die heutige Diskussion möchten wir die folgenden drei Aspekte besonders hervorheben: erstens den hohen therapeutischen Bedarf für Inebilizumab bei der IgG4-RD sowie den Stellenwert von Inebilizumab als erste im Anwendungsgebiet systematisch untersuchte und zugelassene Therapie, zum Zweiten die zweckmäßige Vergleichstherapie als individualisierte Therapie, die sich nicht näher spezifizieren lässt, sowie drittens die Eignung der Zulassungsstudie MITIGATE zur Bewertung des Zusatznutzens von Inebilizumab bei dieser Indikation.

Zum ersten Punkt: Wie groß ist der therapeutische Bedarf für Inebilizumab in IgG4-RD? Die IgG4-RD ist eine seltene chronisch rezidivierende systemische Autoimmunerkrankung mit erheblicher Krankheitslast, die erst seit Anfang der 2000er Jahre als eigenständige Entität beschrieben wurde. Ein ICD-10-GM-Code existiert für Deutschland bisher nicht. Häufig liegt bereits zum Zeitpunkt der Diagnose eine Multiorganbeteiligung vor. Wiederkehrende Krankheitsschübe können zu fortschreitenden und irreversiblen Organschäden führen. Als Induktionstherapie zur Kontrolle akuter Krankheitsschübe werden hochdosierte

Glucocorticoide eingesetzt, welche nach initialer Gabe und Therapie ansprechen und gemäß den verfügbaren Empfehlungen so weit wie möglich reduziert bzw. abgesetzt werden sollen.

Für die Remissionserhaltung existieren bislang keine etablierten einheitlichen Behandlungsempfehlungen, und die derzeit eingesetzten Off-Label-Therapien sind mit hohen Rezidivraten verbunden. Zudem kann eine langfristige Glucocorticoid-Therapie zu schweren Nebenwirkungen führen und Komorbiditäten fördern. Der therapeutische Bedarf ist daher in der Erhaltungstherapie der IgG4-RD entsprechend hoch. Inebilizumab ist die erste systematisch untersuchte und zugelassene sowie zielgerichtete und krankheitsmodifizierende Erhaltungstherapie für diese Erkrankung, die diesen hohen therapeutischen Bedarf adressiert.

Zum zweiten Punkt: Warum ist die zweckmäßige Vergleichstherapie als individualisierte Therapie, die sich nicht näher spezifizieren lässt, medizinisch sachgerecht? Für die Erhaltungstherapie der IgG4-RD bestand bislang weder eine zugelassene bzw. evidenzbasierte Therapie nach einem allgemein einheitlichen leitlinienbasierten Therapiestandard. Aufgrund der sich heterogen manifestierenden Multiorganerkrankung richten sich Therapieentscheidungen nach der individuellen Organbeteiligung, dem Krankheitsverlauf, dem Rezidivrisiko, den Komorbiditäten sowie den Verträglichkeitslimitationen der Off-Label-Therapie. Dabei verfolgen die verfügbaren Empfehlungen immer das Ziel, Glucocorticoide möglichst zu reduzieren oder abzusetzen. Entsprechend sind die beiden Off-Label eingesetzten Erhaltungstherapien, Glucocorticoide und Rituximab, nicht als Standard für die Erhaltungstherapie definierbar und nicht in der zVT einer individualisierten Therapie spezifizierbar. Vor diesem Hintergrund stellt sich eine nicht näher spezifizierbare, patientenindividualisierte Therapie, die medizinisch sachgerechte, zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Damit komme ich zum dritten Punkt: Warum ist die Zulassungsstudie MITIGATE für die Nutzenbewertung in der Erhaltungstherapie der IgG4-RD heranzuziehen? Für die Erhaltungstherapie der aktiven IgG4-RD liegen mit der Studie MITIGATE randomisierte kontrollierte Daten vor. Die zVT einer patientenindividualisierten Therapie wurde adäquat umgesetzt. MITIGATE schloss alle Patientinnen und Patienten im Schub ein. Alle erhielten eine Induktionstherapie mittels Glucocorticoiden. Alle durchliefen das nachfolgende Glucocorticoid-Reduktionsschema sowie die patientenindividuelle Steuerung der weiteren Behandlung einschließlich der Schubtherapie nach ärztlichem Ermessen und allen medizinisch notwendigen Maßnahmen. Das bildete den tatsächlichen Versorgungsstandard methodisch sauber ab.

MITIGATE belegt, dass Inebilizumab die Zeit bis zum ersten Schub erheblich verlängert und das Risiko für Krankheitsschübe um fast 90 Prozent reduziert. Darüber hinaus wird der Bedarf an Glucocorticoiden zur Behandlung von Krankheitsschüben klinisch relevant auf etwa ein Zehntel verringert, während gleichzeitig bei der Mehrzahl der Patienten eine schubfreie und glucocorticoidfreie Remission erreicht wird. Das bekannte Sicherheitsprofil von Inebilizumab wurde bestätigt. Neue Sicherheitssignale traten nicht auf.

Zusammenfassend adressiert Inebilizumab den hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf bei Erwachsenen mit aktiver IgG4-RD. Als erste zugelassene und krankheitsmodifizierende Therapie verhindert Inebilizumab wirksam Krankheitsschübe und trägt zu einer nachhaltigen Remissionserhaltung bei. Es liegt aus unserer Sicht für die aktive IgG4-RD ein beträchtlicher Zusatznutzen für Inebilizumab vor. – Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit und freue mich jetzt auf Fragen und die Diskussion.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Dr. Kropff, für diese Einführung. – Ich habe zu Beginn eine Frage an die Kliniker. Eben wurde die placebokontrollierte Studie MITIGATE angesprochen. Da haben die Patientinnen und Patienten keine Erhaltungstherapie bekommen, weder mit Glucocorticoiden noch mit Rituximab oder anderen Immunsuppressiva. Gibt es in der Versorgung tatsächlich Patientinnen und Patienten mit aktiver Immunglobulin-G4-assoziiierter Erkrankung, für die keine Erhaltungstherapie angezeigt

ist? Oder ist davon auszugehen, dass das in der Versorgungsrealität eigentlich für Hochrisikopatienten anders ist? Wer möchte sich dazu von Ihrer Seite äußern? – Herr Professor Kleger, bitte.

Herr Prof. Dr. Kleger (DGVS): Ich spreche aus Sicht des Gastroenterologen und Pankreatologen. Ich arbeite seit über zehn Jahren mit dieser Erkrankung, leite hier im süddeutschen Raum in Ulm eine große Pankreasambulanz, betreue ein Kollektiv von um die 80 IgG4-AIP-Patienten und möchte vor allem aus der klinischen Praxis sprechen. Vonseiten des IQWiG gab es im Wesentlichen vier Kritikpunkte. Der erste ist: Die zVT ist meiner Meinung nach ein Paradox. Nach meiner ganz persönlichen Erfahrung wurde meinen Patienten Rituximab jahrelang von Krankenkassen mit dem expliziten Argument der unzureichenden Evidenz verweigert. Dieselbe Evidenzlage gilt heute und soll jetzt als valider Vergleichsstandard für die Nutzenbewertung zugrunde gelegt werden, ohne dass sich irgendetwas geändert hat. Das Einzige, was sich meiner Meinung nach augenscheinlich geändert hat, ist die Interpretation der Datenlage. Wir hatten bis dato für Rituximab eine einzige Open-Label-Studie ohne kontrollierten Vergleichsarm aus einem einzigen angloamerikanischen Zentrum, und sonst haben wir es nur mit retrospektiven Analysen zu tun, was die Evidenz angeht.

Der zweite Punkt ist: Eine alternative zVT wäre die Glucocorticoid-Erhaltungstherapie. Hier gilt das Gleiche. Dazu muss man sagen, es gibt eine einzige kleine randomisiert kontrollierte Studie isoliert aus dem asiatischen Raum. Das ist eine Studie, die geplant hatte, 132 Patienten zu rekrutieren. Da wurde nicht einmal das Rekrutierungsziel erfüllt. Von 132 geplanten wurden nur 49 asiatische Patienten eingeschlossen, nur ein Phänotyp, nicht alle vier Phänotypen. Wir haben nämlich vier Phänotypen bei der IgG4-assoziierten Erkrankung und nicht nur einen. Das heißt, eine Erhaltungstherapie sollte alle vier Phänotypen der IgG4-assoziierten Erkrankung abdecken.

Zweiter Punkt, damit auch keine RCT-Evidenz für die Glucocorticoide, und letzter Punkt: Wenn man überhaupt sagt, es gebe eine Evidenz für eine Erhaltungstherapie zVT im Hinblick auf die Steroide, muss man sagen, dass ein Effekt der Glucocorticoid-Erhaltungstherapie nur dann eintritt, wenn man die Patienten letztlich im toxisch-therapeutischen Bereich behandelt. Da ist die Datenlage eindeutig. Man braucht zwischen 5 und 7,5 Milligramm Prednisolon-Äquivalent, was nachgewiesenermaßen im toxischen, kardiovaskulären und Frakturbereich ist. Daher kann weder das eine noch das andere meiner Meinung nach als zVT zugrunde gelegt werden. Das spiegelt genau meine persönliche Erfahrung der letzten zehn Jahre wider, weil ich für jeden einzelnen Patienten insbesondere für Rituximab, Anträge stellen, in Diskussionen gehen musste. Teilweise wurde die Therapie von den Krankenkassen abgelehnt, und man musste es letztendlich über die eigenen Kosten machen, weil es für die Patienten zwingend notwendig war, es ging ums Augenlicht etc. Also für mich erscheint diese Argumentation schlicht und einfach paradox, weil sich die Evidenzlage in keinsten Weise geändert hat, und hier wird letztendlich Evidenz schlicht und einfach gedreht.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Professor Kleger. – Ich habe noch eine weitere Hand gesehen, sehe Sie aber jetzt nicht mehr.

Herr PD Dr. Schmalzing (DGRh): Das war meine Hand.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Dr. Schmalzing, bevor Sie beginnen, es wäre super, wenn Sie sich im Chat mit X einwählen würden, weil wir nicht immer alle auf dem Bildschirm sehen. Herr Dr. Schmalzing.

Herr PD Dr. Schmalzing (DGRh): Ich leite hier an der Uni in Würzburg die Rheumatologie und klinische Immunologie und bin für die DGRh bzw. die Kommission für Pharmakotherapie hier vor Ort. Ich kann die Ausführungen des Kollegen wirklich eins zu eins genauso bestätigen und möchte noch Folgendes hinzufügen: Der Stellenwert für uns, für die Behandlung mit IgG4-assoziierten Erkrankungen der MITIGATE-Studie ist auch, dass es ganz klar eine

Meilensteinstudie darstellt. Wir haben in der Rheumatologie meistens oder häufig sehr heterogene Erkrankungen, die in Studien sehr schwierig zu untersuchen sind und wo selbst in unseren Händen scheinbar sehr wirksame Präparate an einem schwierigen Studiendesign scheitern. Heterogene Erkrankung – was soll man für einen Endpunkt hernehmen, und wie gestalten wir die Zusatztherapie, dass überhaupt die Erkrankung bzw. die Erkrankungen, muss man sagen, in der Studie untersuchbar werden? Da muss ich sagen, hat die MITIGATE-Studie einiges geleistet.

Der Endpunkt wurde schlau gewählt, dass man die unterschiedlichen Manifestationen in einer Studie zusammennehmen konnte. Auch die Therapie, wie man den Kortison-Reduktionsplan gestaltet hat, ist ein sehr guter Kompromiss, weil in die Studie nicht Patienten eingeschlossen wurden, die irgendeine superschwere, aggressive Erkrankung haben. Der Studieneinschluss war richtigerweise operational definiert. Das waren Patienten, bei denen geplant war, einen Schub, wie auch immer der geartet ist, mit einer Glucocorticoid-Therapie zu behandeln, und da werden sicher Patienten eingeschlossen worden sein, die nicht für eine lang dauernde Glucocorticoid-Therapie geeignet wären, wo man den Studienpatienten auch Schaden ohne Not zugefügt hätte. Darum hat man diesen Kompromiss mit diesen acht Wochen gemacht. Es waren viele der Patienten über längere Zeit Glucocorticoid-vorbehandelt.

Man hatte, auch das war im Studienprotokoll klar festgelegt, als Studienarzt die Möglichkeit, wenn der Patient länger und mehr Kortison gebraucht hat, ihm das zu geben, und das ist auch prompt geschehen. Patienten, die Placebo und nicht Inebilizumab bekommen haben, haben über viel längere Zeit viel höhere Kumulativdosen bekommen. Bei Inebilizumab waren das irgendwie 118 Milligramm und bei Placebo 1.300 Milligramm, also ein ganz erheblicher Unterschied. Damit hat die MITIGATE-Studie durch ein, ich denke, schlaues Studiendesign genau das gezeigt, worauf wir hinaus wollten, was der Kollege schon ausgeführt hat. Wir wollen von der offensichtlichen und gut belegten toxischen Kumulativdosis von Glucocorticoiden weg. Das wollte ich noch einmal ausführen. Das heißt, die Forderung, die MITIGATE-Studie hätte eigentlich eine festgelegte Erhaltungstherapie mit Glucocorticoiden haben sollen, kann ich so nicht als statthaft nachvollziehen und sehe da auch entsprechend den Zusatznutzen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Dr. Schmalzing.

Herr Prof. Dr. Kleger (DGVS): Darf ich noch einen Punkt ergänzen? Ich weiß nicht, ob ich es gesagt habe, ich spreche heute hier primär als Vertreter der DGVS, der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, und an einem Punkt möchte ich noch kurz etwas ergänzen. Wenn man sich den Placeboarm genau anschaut, ist es nicht so, dass im Placeboarm gar keine Steroide per Design drin waren. Die Patienten hatten das gleiche Tapering-Schema, sie hatten die Komedikation zum Placebo, und da war sehr wohl ein relevanter Steroidanteil drin. Wie der Kollege gerade sehr schön ausgeführt hat, ist diese noch zusätzlich potenziert worden, weil die Patienten mehr Steroide bekommen haben. Also diese Steroidersparnis, die durch eine Haltungstherapie dargelegt wird, könnte nicht besser demonstriert werden. Der klinische Alltag ist auch, dass die Patienten alt sind, sehr häufig ein mittleres Erkrankungsalter von 70 Jahren haben und sehr häufig Komorbiditäten, Diabetes etc. vorhanden sind, die Steroidtherapien schmälern.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Kleger. – Herr Professor Leipe, bitte.

Herr Prof. Dr. Leipe (DGRh): Ich möchte es nicht mit Karl Valentin halten, der gesagt hat, es ist schon alles gesagt, nur nicht von allen, aber zumindest in aller Kürze das unterstützen, was die Kollegen vor mir gesagt haben, und ergänzen – auch das ist schon angeklungen –, die Glucocorticoid-Toxizität ist etwas, was in der modernen Entzündungsmedizin zunehmend verstanden wird. Der Kollege hat es komplett richtig gesagt, dass wir ab Kumulativdosen von einem Gramm oder auch 5 Milligramm, über 5 Milligramm entsprechende kardiovaskuläre Mortalitätsanstiege haben, zugegebenermaßen in Erkrankungen, die etwas häufiger vorkommen, zum Beispiel rheumatoide Arthritis in dem Fall, aber die IgG4-assoziierten

Erkrankungen, die Patienten sind nicht weniger komorbide und nicht jünger. Das ist auch in der aktuellen Leitlinie S3, die ich koordinieren durfte und die kürzlich veröffentlicht wurde, zur kardiovaskulären Komorbidität mit Metaanalysen belegt. Das wollte ich noch ins Feld führen. Es ist ein Anliegen der modernen Entzündungsmedizin, die Glucocorticoide mindestens unter 5 Milligramm, eigentlich am besten, weil wir auch unter 5 Milligramm noch Effekte auf Knochengesundheit und Infektrisiko haben, idealerweise auszuschleichen. All das ist hier zu bedenken, und da sieht man auch den Unterschied in der kumulativen Glucocorticoiddosis zwischen den Armen. Das ist aus meiner Sicht ein Erfolg der Studie bzw. der Substanz, die kumulative Glucocorticoide zu verringern. Das ist ein entscheidender Aspekt neben der Krankheitskontrolle.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Leipe. – Ich frage in die Runde der Unterausschussmitglieder. Gibt es Fragen? Frau Duszka, bitte.

Frau Duszka: Ich hätte eine Frage an die klinischen Stellungnehmenden, und zwar würde uns interessieren, woraus sich erst einmal die Indikation für eine längerfristige Behandlung zum Remissionserhalt ergibt. Wir konnten noch nicht ganz heraushören, wie man in der Praxis bisher vorgegangen ist, wenn die Indikation für eine Remissionserhaltung bestand. Welche Optionen hat man in der Erhaltungstherapie bisher genutzt?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Wer möchte darauf antworten? – Herr Professor Kleger, bitte.

Herr Prof. Dr. Kleger (DGVS): Zum ersten Punkt, was die Indikation für die Erhaltungstherapie stellt: Wir ziehen im klinischen Alltag erstens die Menge an befallenden Organen zugrunde. Das ist ein Risikofaktor. Als zweiter Punkt ist es die Höhe des IgG4-Spiegels, der aber in Deutschland bzw. bei Kaukasiern ein relevantes Problem hat, deshalb immer die gewisse Skepsis der Übertragbarkeit von asiatischen Daten, weil Asiaten in mehr als 90 Prozent der Fälle ein hohes Serum IgG4 haben, während wir hier bei Kaukasiern nur bei 50 bis 60 Prozent erhöhtes IgG4 haben. Wenn es aber erhöht ist, ist es ein Risikofaktor für einen besonders aggressiven Verlauf. Dann gilt der spezifische Befall, zum Beispiel die Gallenwege, per se als einzelnes Organ betroffen. Das ist ein relevanter Risikofaktor, der das Rezidivrisiko nochmals deutlich erhöht und die Notwendigkeit zur Therapie unterstreicht. Oder auch der Gefäßbefall, also eine IgG4-assoziierte Vaskulitis muss aggressiver behandelt werden als eine isolierte Lymphadenopathie. Hier ist aber zu sagen, dass im EULAR-Score als Beispiel die Lymphknoten nicht so gewichtet werden wie andere Organe. Lymphknoten wurden in MITIGATE-Studien deshalb als eigenes Organ mitbenutzt.

Zur zweiten Frage, wie wir entscheiden, welche Substanz wir nutzen: Das haben die Kollegen, glaube ich, schon angesprochen. Wir versuchen, die Steroide zu vermeiden, und hier hatten wir als Alternative bis dato über die letzten zehn Jahre, als ich angefangen habe, Azathioprin, also ein klassisches Disease-Modifying-Agent, benutzt. Über die Zeit hat uns die retrospektive Evidenzlage, also durch die Bank schlechte Evidenzlage, aber die beste, die wir hatten, gezeigt, dass die B-Zell-depletierende Therapie zum Beispiel mit Rituximab besser ist. Wir hatten dann, als wir die Leitlinien, zum Beispiel von der UEG, die ich mit verfasst habe, insbesondere das Therapiekapitel, explizit die B-Zell-Depletierungstherapie als Secondline-Therapie erwähnt.

Hier muss erwähnt werden, Rituximab wird per Leitlinie empfohlen, aber basierend auf der zu diesem Zeitpunkt vorhandenen bestmöglichen Evidenz, und die war eine Open-Label-Studie nicht kontrolliert. Es gab viele Kohortenanalysen, auch Metaanalysen, die gezeigt haben, dass die B-Zell-Depletion mit Rituximab wirkt. Deshalb haben wir, meine Kollegen werden das sicherlich unterstreichen, hoffe ich zumindest, Rituximab im Regelfall als das B-Zell-depletierende Medikament eingesetzt, basierend auf der vorhandenen Evidenz und mussten trotzdem – ich habe hier wirklich eine lange Historie mit Diskussionen mit den Kassen – jeden einzelnen Patienten diskutieren, mit dem Argument rechtfertigen, dass keine Evidenz vorhanden ist, was richtig ist. Es war aber die bestmögliche Evidenz, Evidenzgrad 2a maximal. Deshalb haben wir das verwendet. Alternativen hatten wir nicht. Jetzt haben wir die

notwendige, randomisiert kontrollierte Evidenz, und die sollte unserer Meinung nach der Therapiestandard sein, weil Evidenz meiner Meinung nach der höchste Therapiestandard ist, den wir haben können.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Leipe, bitte.

Herr Prof. Dr. Leipe (DGRh): Wieder in Ergänzung zur Frage 1, wie lange therapieren: Das ergibt sich eigentlich aus der Rationale, dass wir davon ausgehen, nach all dem, was wir wissen, dass es sich um eine chronisch entzündliche Erkrankung handelt, die nur sehr selten spontan remittiert oder gewisse Phasen erlaubt. Das ist für die autoimmune Pankreatitis am besten gezeigt, bei der es Phasen gibt, wo auch ohne Therapie ein entsprechend stabiler Krankheitszustand erreicht wird. Wir in der Rheumatologie sehen meistens Patienten mit mehreren Manifestationen. Mir ist kein einziger Fall bekannt, der ohne Therapie langfristig in Remission geblieben ist. Das Konzept oder die Wahrnehmung, die begrenzte Evidenz muss davon ausgehen, dass es sich um eine chronische Erkrankung handelt. Deshalb wird langfristig behandelt, und das tun wir tatsächlich.

Zur zweiten Frage zur Erhaltungstherapie: Der Kollege hat es skizziert. Das basiert einerseits, auch das hat er angedeutet, auf der Schwere der Erkrankung. Deshalb kamen bisher potente Immunsuppressiva infrage von Azathioprin über MMF usw. und zweitens basierend auf der Rationale der Pathophysiologie oder Pathogenese, die eine B-Zell-Plasmazell-getriebene Erkrankung ist, und dann entsprechend diese Substanzen infrage kommen, die unspezifisch auf B-Zell-Plasmazellen wirken, wie eben genannt Azathioprin, MMF oder auch Rituximab, ohne dass entsprechend Evidenz über Fallserien und eine offene Studie hinaus bekannt war.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Duszka, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Duszka: Ja, vielen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Wunderbar. Ich schaue in die Runde, ob es weitere Fragen gibt. Frau Reuter, bitte.

Frau Reuter: Ich würde ich gerne nachfragen, was die Erhaltungstherapie mit Glucocorticoiden anbelangt. Mir ist noch nicht ganz klar, inwiefern diese im klinischen Alltag zur Anwendung kommt. Vielleicht könnten die Kliniker etwas dazu sagen, wie hoch der Anteil an Patienten ist, die in der Praxis so eine Erhaltungstherapie bekommen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Leipe, ist das eine alte oder neue Hand?

Herr Prof. Dr. Leipe (DGRh): Das ist die alte Hand. Aber wenn sich kein anderer meldet, kann ich gerne etwas sagen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Schmalzing hatte sich schon gemeldet. Bitte schön.

Herr PD Dr. Schmalzing (DGRh): Es ist wie immer, dass es immer auf die Selektion der Patienten ankommt, die man in seiner Sprechstunde hat. Ich meine, der gastroenterologische Kollege wird die Patienten sehen, wo sich das Ganze am Pankreas oder führend am hepatobiliären System abspielt. Wir haben häufig Patienten, die eine retroperitoneale Fibrose oder mannigfaltige Manifestationen haben, wie es Herr Professor Leipe gesagt hat. Dem einen Patienten quillt das Auge hervor, aber es gibt auch Patienten, Stichwort heterogene Erkrankungen, die das Ganze in einer Form haben, wo wir vielleicht nicht so lange oder so intensiv oder vielleicht überhaupt nicht therapieren müssen. Deshalb ist das keine Frage, die man so ohne Weiteres beantworten kann. Es gibt auch überhaupt gar keine Evidenz dazu, wie das letztendlich gemacht werden soll.

Irgendwie sehen wir dann die Patienten, wenn wir die Steroide reduzieren, die wieder eine zunehmende Krankheitsaktivität bekommen, wo die Entzündungsparameter ansteigen, und erhöhen dann wieder die Steroide und lassen die Steroide auf einer Dosis drin, wo wir sagen,

na gut, unter dieser Dosis ist es zu Schüben gekommen. Die Patienten, die wir sehen, weil wir eine Uni sind – bei Herrn Leipe und Herrn Kleger wird es nicht anders sein – sind die schwerer Erkrankten, die längerfristig eine Therapie brauchen. Wenn wir Patienten haben, die nicht unter die Glucocorticoid-Dosis von 5 Milligramm Prednisolon-Äquivalenzdosis kommen, wo wir, wie wir es schon mehrfach ausgeführt haben, wissen, dass es für unsere Patienten für das kardiovaskuläre Risiko, für das Infektionsrisiko und für das Osteoporose-Risiko hochrelevant ist, dann, spätestens dann, nehmen wir eine steroidsparende Medikation dazu. Azathioprin wurde schon erwähnt, Methotrexat haben wir früher eingesetzt, waren dann froh, dass wir mit Rituximab ein Medikament in den Händen hatten, bei dem wir gesehen haben, dass es wirkt, wo wir aus der relativ schlechten Evidenz Hinweise hatten, dass es funktioniert und das Langzeittoxizitätsrisiko gut beurteilen konnten. Aber wie lange man letztendlich den individuellen Patienten behandeln muss, das ist, wie schon gesagt wurde, ganz unterschiedlich, meist über eine längere Zeit, aber nicht immer.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Herr Schmalzing. – Herr Professor Leipe, zur Ergänzung, bitte.

Herr Prof. Dr. Leipe (DGRh): Ja, nur eine Ergänzung, um das noch einmal zu formulieren: Eine Glucocorticoid-Immunotherapie über viele Monate oder gar Jahre sollte im aktuellen Zeitalter der Entzündungsmedizin keine Therapieoption sein, sondern es geht immer darum, Glucocorticoid-sparend oder Glucocorticoid-frei durch entsprechende immunmodulatorische, immunsuppressive Basistherapien die Erkrankung in Remission oder zumindest in niedriger Erkrankungsaktivität zu erhalten.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen? Frau Preukschat, bitte.

Frau Dr. Preukschat: Ich habe der bisherigen Diskussion interessiert gelauscht und habe noch einige Anmerkungen. Vorab die Anmerkung, dass wir wissen und auch in unseren Bewertungen anerkennen, dass der Verzicht auf eine langandauernde Glucocorticoid-Gabe patientenrelevant ist. Wir sehen auch, dass mit einer langdauernden Steroidgabe unvermeidlich Nebenwirkungen einhergehen, insbesondere im Langzeitverlauf, und dass diese Nebenwirkungen im Rahmen der üblichen Studiendauern in der Regel nicht erfassbar sind. Genau deshalb haben wir schon in vorangegangenen Bewertungen auf Endpunkte, die sich da nannten: steroidfreie Remission oder steroidreduzierte Remission, wenn man dann unter so einen relevanten Schwellenwert kommen konnte, einen Zusatznutzen ausgesprochen. Das heißt, da sind wir uns, denke ich, vollkommen einig.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA, die unter Einbindung Ihrer Fachgesellschaften bestimmt wurde, ist nach wie vor erst einmal so, wie sie ist, also Glucocorticoide oder Rituximab als Erhaltungstherapie. Ich würde gerne mit Ihnen noch einmal genau auf die Patientenpopulation in dieser Studie MITIGATE schauen. Was sind das eigentlich für Patienten? Das sind Patienten, die in der Tat multiple Organbeteiligungen haben. 25 Prozent haben mehr als drei, 36 Prozent mehr als vier betroffene Organe. Im Mittel lag der IgG4-Spiegel bei 4,2 Gramm pro Liter, und 54 Prozent der Patienten hatten eine rezidierte Erkrankung.

Wir haben das so eingeordnet, dass es sich hier ganz klar um eine Hochrisikopopulation handelt, die eine Erhaltungstherapie bekommen sollte. Wir konnten aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers nicht entnehmen – das hätte er aufarbeiten können –, dass das Patienten in dieser Studie sind, die für eine Glucocorticoid-Therapie nicht geeignet sind. Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie hat das in ihrer Stellungnahme zur zVT gut beschrieben. Wir haben heute auch zwei Vertreter hier. Typische Nebendiagnosen, die einen Verzicht auf eine Glucocorticoid-Erhaltungstherapie rechtfertigen können, sind Dinge, Sie haben das schon genannt, wie arterielle Hypertonie, Diabetes, Glaukom, Infektionen, osteoporotische Frakturen, Nebennierenrindeninsuffizienz und so. Wir haben Stand heute keine Angaben vorliegen, dass diese Nebendiagnosen, die ganz klar dazu führen würden, dass

man sagt, man macht trotz des hohen Risikos hier keine Glucocorticoid-Erhaltung, bei den Patienten in der Studienpopulation.

Ich habe später noch eine Reihe anderer Anmerkungen, aber jetzt erst einmal die Frage an die drei Kliniker, die wir heute hier haben, noch einmal ganz explizit, auch wenn Sie diese Informationen hören: Wie hätten Sie diese Patienten in der Welt, bevor es Inebilizumab gab, behandelt? Hätten Sie da wirklich auf eine Glucocorticoid-Erhaltungstherapie verzichtet?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Schmalzing, bitte.

Herr PD Dr. Schmalzing (DGRh): Ich denke, die Frage ist nicht einfach zu beantworten, weil wir dazu nicht die entsprechenden Krankheitsdetails aus der Studie bekommen haben. Das, was wir aus den Tabellen herauslesen können, bringt mich jetzt nicht dazu, dass ich beurteilen kann, ob der jeweilige Patient tatsächlich sehr schwerkrank war, ob er eine sehr dringliche Behandlungsindikation, eine aggressive Erkrankung hatte. Das kann ich nicht sagen.

Ich möchte noch einmal zu dem zurückkommen, was ich als ersten Kommentar gemacht habe. Wenn man eine Studie designt, weiß man noch nicht unbedingt, wer da alles eingeschlossen wird. Wenn man weiß, es ist eine seltene Erkrankung, möchte man die Einschlusskriterien nicht so eng machen und nur super aggressive Patienten einschließen oder einschließbar machen, dass man von vornherein diese Studie abwürgt, sondern ich denke, es ist richtigerweise operational definiert worden, die Patienten, die Glucocorticoide bekommen sollten, sind für diese Studie geeignet.

Dass das dazu geführt hat, dass darin Patienten waren, die offensichtlich einer Erhaltungstherapie bedurft haben, das ist so. Da gebe ich Ihnen voll und ganz recht, weil wir gesehen haben, dass die Patienten mehr Kortison über die Zeit bekommen haben. Es war auch so vorgesehen, dass erst einmal ein Acht-Wochen-Reduktionsschema gegeben war, und dann konnten die Patienten durchaus mehr Kortison bekommen. Ich denke, das ist tatsächlich ein guter Kompromiss. Wenn man jedem Patienten, der sich prinzipiell für so eine Studie interessiert, sagt, also egal, wie schwerkrank du bist, du passt zwar in die Studie, aber du musst jetzt auf jeden Fall so lange Kortison nehmen, wie es auch für den schwerstkranken Patienten in dieser Studie notwendig gewesen wäre, dann würde dieser Patient zu Recht sagen, auf gar keinen Fall nehme ich an dieser Studie teil, wenn du mir sagst, die Glucocorticoide 5 Milligramm oder 7,5 Milligramm, sind für mich auf Dauer schädlich.

Darum, denke ich, war das Studiendesign, was die Glucocorticoide anbelangt, ein guter Kompromiss. Da von vornherein, also noch bevor ich wusste, wer letztendlich alles eingeschlossen wird, wie krank die sind und wie viel Kortison die brauchen, einfach zu sagen, die müssen alle eine Erhaltungstherapie bekommen, das hätte ich, wenn ich diese Studie bei meinem Zentrum aktiviert hätte, als problematisch empfunden. Darum denke ich, sollte man im Nachhinein nicht unbedingt fordern, es hätte eine Glucocorticoid-Erhaltungstherapie in diesem Studienprotokoll von vornherein definiert werden müssen. Das wäre meine Ansicht.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Preukschat, Sie haben weitere Fragen.

Herr Prof. Dr. Kleger (DGVS): Darf ich zu diesem ersten Punkt etwas sagen?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor Kleger, bitte.

Herr Prof. Dr. Kleger (DGVS): Ich möchte kurz zu der Population in MITIGATE etwas sagen: Wenn wir genau in die Daten hineinschauen, dann ist es meiner Meinung nach ein klassisches Real-World-Kollektiv. Ich habe das vorher schon kurz anklingen lassen und möchte es noch einmal betonen. In MITIGATE wurde der Lymphknoten, was gemäß EULAR völlig lege artis, aber für die Dringlichkeit nicht so relevant ist, mit eingeschlossen. Das waren 47 Prozent. Das heißt, letzten Endes hatten die meisten Patienten mindestens ein bis zwei Organe betroffen, selbst wenn man die Lymphknoten, die weniger prognostisch sind, abzieht.

In meinem ganz speziellen Feld – ich muss aber sagen, ich sehe auch Patienten aus dem HNO-Bereich und Augenbereich etc. – kommt der isolierte Organbefall trotzdem so gut wie nie vor, weil die Realität ist, zum Beispiel bei der AIP, autoimmune Pankreatitis, dass ich in circa 70 Prozent fast immer eine Mitbeteiligung der Gallenwege habe. So kommt auch die Anzahl an betroffenen Organen in MITIGATE zustande. Ich habe im Regelfall das Pankreas, dann habe ich die Gallenwege in 70 Prozent der Fälle dabei und in 50 Prozent sind die Lymphknoten dabei. Da bin ich schon bei drei Organen, sprich: meiner Meinung nach ein klassisches Real-World-Kollektiv. Für diese Patienten brauchen wir eine Erhaltungstherapie.

Ich möchte die Worte des Kollegen noch einmal in den Vordergrund stellen. Egal, was es bisher für Evidenz und Therapien gab, die moderne Entzündungsmedizin versucht, bei allen Kollektiven steroidfrei zu arbeiten. Deshalb finde ich Ihre Argumentation, dass wir uns jetzt klinische Charakteristika von Patienten anschauen sollen, um zu entscheiden, ob wir Steroide sparen wollen – – Für alle Patienten gilt, die moderne Entzündungsmedizin, um die Worte des Kollegen zu benutzen, versucht, steroidfrei zu arbeiten. Damit wäre die einzige vielleicht sinnvolle Vergleichstherapie Rituximab gewesen, wo man aber dazu sagen muss, auch hier liegt, wie gesagt, keinerlei belastbare Evidenz vor.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Preukschat, bitte.

Frau Dr. Preukschat: Vielen Dank für die Ausführungen. Ich habe jetzt mitgenommen, Herr Kleger, wenn ich Sie richtig verstanden habe, die Patienten in der Studie brauchen eigentlich schon alle eine Erhaltungstherapie. Vielleicht die Rückfrage, damit wir uns nicht missverstehen: Habe ich das richtig verstanden?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor Kleger, bitte.

Herr Prof. Dr. Kleger (DGVS): Da muss ich dem Kollegen recht geben, es ist sehr schwierig, das vorherzusagen. Natürlich gibt es immer die Patienten, die sehr gut ansprechen, ich habe es gerade gesagt, autoimmune Pankreatitis 70 Prozent Mitbefall. Das heißt aber auch, 30 Prozent der Patienten haben nur das Pankreas und eventuell die Lymphknoten mit befallen. Natürlich kann man hier abwarten, aber dann wäre gar keine Therapie der Weg, dass man sagt, man wartet ab und schaut, ob es zum Frührezidiv kommt. Das steroidfreie Rezidivrisiko geht aber bis 50 Prozent bei diesen Patienten hoch. Deshalb geht man im Regelfall zur Erhaltungstherapie, und je nach Risikoprofil versucht man mit den 2,5, die man aber heutzutage wirklich vermeiden sollte, das kann ich nur noch einmal betonen, oder man geht Erhaltungstherapie mit Rituximab. Bisher. Herr Leipe, Sie nicken. Vielleicht wollen Sie es noch ausführen. Sorry.

Herr Prof. Dr. Leipe (DGRh): Dem ist nichts hinzuzufügen.

Herr PD Dr. Schmalzing (DGRh): Eine kurze Sache noch: Wie gesagt, es ist eine sehr heterogene Erkrankung. Es ist manchmal der Begriff gefallen, es handelt sich um eine Erkrankung. Das trifft es nicht ganz, es ist eine heterogene Erkrankungsgruppe, wie auch der systemische Lupus erythematosus eine heterogene Erkrankungsgruppe ist. Es gibt durchaus Patienten, die eine retroperitoneale Fibrose und so eine Periaortitis haben. Da gab es sogar welche, da hat man eine Ureterschleife gelegt und erst einmal gar nicht mehr antientzündlich behandelt, weil man gesehen hat, dass da keine entzündliche Aktivität in keiner Weise nachzuweisen ist. Da gibt es sehr wohl Fälle, wo wir einen Steroidstoß, ein Tapering machen, dann ausschleichen und dann brauchen die auch erst einmal nichts mehr oder vielleicht erst in einem Jahr wieder etwas. Es ist wirklich sehr heterogen und darum, wie gesagt, ist das Studiendesign richtig und clever gewählt.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Ich möchte Frau Preukschat bitten, wenn Sie noch ein Thema hat, das aufzubringen. Frau Preukschat, haben Sie noch etwas?

Frau Dr. Preukschat: Ja, Entschuldigung, ich dachte, es wäre noch ein Kliniker vor mir dran, aber dann habe ich das missverstanden. Dass wir hier eine heterogene Population haben, die hochindividualisierte Therapieentscheidungen im Hinblick auf die Erhaltungstherapie

erfordert, das spiegelt sich grundsätzlich in der zVT des G-BA wider. Der G-BA sagt hier, eine individualisierte Therapie ist nötig. Er benennt bisher dort Glucocorticoide und Rituximab. Ich höre jetzt aus Ihren Äußerungen heraus, Sie würden sich da noch eine weitere Komponente wünschen, so etwas wie beobachtendes Abwarten. Das ist aber jetzt Sache des G-BA, inwiefern er das für sachgerecht hält.

Nichtsdestotrotz ist es so, dass im Vergleichsarm der Studie MITIGATE aus unserer Sicht nicht klar dargelegt ist, dass die Patienten hier, ich sage einmal, unterbehandelt waren, Herr Kleger, Sie haben das vorhin ausgeführt, dass die doch eine ganze Menge an Steroiden bekommen haben, sowohl im Rahmen dieser drei Steroid-Pulse als auch im Rahmen der Schubbehandlung. Aber worum es uns hier geht, ist, dass diese Population, die zumindest zum Teil, und ich denke, da sind wir uns einig, Hochrisikopatienten enthält, in dieser Studie keine präventive Erhaltungstherapie bekommen hat. Was in der Tat möglich war und was schon angesprochen wurde, ist, dass während dem Ausschleichen, wenn sich dort Unverträglichkeiten des Ausschleichens zeigten, so ist das formuliert, das ist jetzt nicht mein Wording, das ist so formuliert im Studienprotokoll, dass man dann auf dieses vollständige Ausschleichen verzichtet hat, und das sind ein paar Patienten, die dann doch eine Erhaltungstherapie bekommen haben. Aber es steht ganz klar, dass allein zur Vorbeugung von Schüben, und das ist das Wesen einer Erhaltungstherapie, die Steroide oder was auch immer sonst, jetzt mal in einem fiktiven Studiendesign, nicht gegeben werden dürften.

Die Nutzenbewertung beantwortet immer einen Vergleich gegenüber der zVT. Wir haben jetzt die Situation, dass wir nicht wissen, wie in diesem Studienkollektiv aus der Studie MITIGATE die Ergebnisse unter Glucocorticoiden, unter Rituximab bezüglich Remission und Schübe aussähen. Das könnte man in einem indirekten Vergleich usw. darlegen, aber all das hat der Hersteller nicht vorgelegt, sodass ich, so sehr ich Ihr Plädoyer für steroidsparende Medikation verstehe, derzeit nicht sehe, wie wir aus diesem Dilemma herauskommen.

Ich möchte das an der Stelle beenden und mit Blick auf zukünftige Verfahren, das wird zum Glück nicht das einzige Arzneimittel sein, denke ich, das wir in dieser Indikation in nächster Zeit diskutieren werden, noch einmal kurz auf die Schubdefinition zu sprechen kommen. Wir haben diesen deutlichen Effekt bei den Schüben auch gesehen und fragen uns, wie gesagt, wie der unter Glucocorticoiden und unter Rituximab aussähe. Aber ich habe zu dieser Schubdefinition noch eine letzte Frage. Wir haben das so verstanden, dass bei fast allen Organen bildgebende Befunde ausreichten, um zu konstatieren, dass ein Schub vorlag. Vielleicht könnten Sie dazu noch ausführen, warum diese Schubdefinition so gewählt wurde und warum nicht zwingend eine Symptomatik für die Diagnose eines Schubes gefordert wurde. Das wäre es dann auch.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Ich habe Herrn Medelnik. Ich weiß nicht, ob Sie alles beantworten können, aber Sie können gerne beginnen.

Herr Dr. Medelnik (Amgen): Ich beginne mit der letzten Frage: Die Schubdefinition in MITIGATE war standardisiert und beruhte zunächst auf einer klinischen Beurteilung der Erkrankung. Das heißt, nach einem initialen Schubverdacht erfolgte die weitere Abklärung auch auf sogenannten organspezifischen Schubkriterien, die im Protokoll definiert waren. Das waren sehr objektive Verfahren, unter anderem konnten zusätzlich zu der klinischen Untersuchung Bildgebung, aber auch Serologie oder Histopathologie benutzt werden. Die endgültige Schubbewertung war zunächst durch den primären behandelnden Arzt, aber im Nachgang wurden die Schübe noch einmal durch ein sogenanntes Adjudikationskomitee bewertet und letzten Endes anerkannt oder nicht anerkannt. Das heißt, wir haben hier eine Schubbewertung, die auf vielen verschiedenen Parametern basieren konnte. Wie gesagt, die Bildgebung hat auch eine Rolle gespielt, aber oftmals war es so, von Organ zu Organ war es unterschiedlich, dass auch noch andere Schubkriterien hinzugezogen oder in Kombination mit einer Bildgebung für die Diagnose verwendet werden konnten. Das zu der einen Frage.

Ich wollte noch kurz auf die vorhergehende Frage eingehen und sagen, dass es in der MITIGATE-Studie so war, dass es wirklich eine patientenindividuelle Behandlung gab. Wir wissen, nach dem Tapering sollten Glucocorticoide abgesetzt werden. Frau Preukschat hat es angesprochen, dass es gegebenenfalls Abweichungen davon geben konnte. Aber auch bei der Schubbehandlung konnte es Abweichungen geben. Die Schubbehandlung war nach individuellem ärztlichem Ermessen protokollgerecht mit bis zu 40 Milligramm für bis zu acht Wochen. Aber darüber hinaus: Sollte der Arzt der Meinung gewesen sein, dass die Schubbehandlung andere Therapien, andere Immunsuppressiva, DMARDs oder auch Rituximab erfordert, dann waren diese Therapien in der Studie grundsätzlich möglich. Der Arzt konnte diese also verwenden.

Das hat zu einem Absetzen der Prüfmedikation geführt, weil es dann verbotene Medikamente waren, aber es hat nicht zu einem Ausschluss aus der Studie geführt. Die Patienten wurden weiterhin bis Woche 52 observiert und die Ergebnisse, also die Endpunkte, wurden gemäß des Treatment-Policy-Ansatzes, der besagt, dass Daten der Patienten unabhängig ihrer Behandlung einbezogen werden sollten, in die Endpunktanalysen einbezogen. Das heißt, wir hatten hier eine sehr individuelle Schubkontrolle. Darüber hinaus war grundsätzlich eine Erhaltungstherapie möglich, wenn das der Arzt als angemessen angesehen hat. Auch hier hätte das zum Absetzen der Prüfmedikationen geführt, aber nicht zum Ausschluss aus der Studie.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Herr Medelnik. – Herr Professor Kleger, bitte.

Herr Prof. Dr. Kleger (DGVS): Ich hätte noch einen Kommentar. Frau Preukschat, Sie haben mehrfach das Stichwort zVT verwendet. Mein generelles Problem in der Argumentation ist das zugrunde Liegen einer zVT, die laut meiner persönlichen klinischen Praxis die letzten zehn Jahre von den Kassen als nicht evidenzausreichende Off-Label-Therapie argumentiert wurde, und jetzt wird etwas, das mir zehn Jahre lang wirklich extrem viel Zeit gekostet hat, der neue Goldstandard. Sie haben diesen Begriff immer wieder verwendet. Ich möchte mich ein Stück weit dagegen wehren, dass wir eine Evidenz einfach umdrehen. Es gibt keine zVT. Die existiert nicht. Wir haben im klinischen Alltag aus der Not heraus mit dem gearbeitet, was wir hatten. Als wir die UEG-Guidelines geschrieben haben, haben wir das ausführlich diskutiert. Was ist die Evidenz? Was ist möglich? Das war das zu diesem Zeitpunkt Bestmögliche, das wir formuliert haben. Aber ich glaube, eine echte zVT sollte einen evidenzbasierten Standard haben.

Selbst wenn wir jetzt extrapolieren und zugrunde legen, dass es diese Evidenz gäbe, wenn wir in die Masume-Daten zur Glucocorticoid-Erhaltung hineingehen, dann hatten wir eine 23-prozentige Rückfallrate über drei Jahre, im nicht kontrollierten Arm 57 Prozent. Das ist genau die Zahl, die wir im MITIGATE-Kontrollarm haben, Rückfall unter Inebilizumab bis zehn Prozent, auch dort signifikant reduziert, wenn wir es extrapolieren. Dann gibt es die wenigen randomisiert kontrollierten Studien, wo zum Beispiel MMF oder Leflunomid mit Glucocorticoiden gemeinsam behandelt wird. Hier sieht man durch die Bank, dass in diesen extrem kleinen Studien jedes Mal, wenn zusätzlich eine immunmodulierende Substanz gegeben wurde, ein extremer Zusatznutzen erreicht werden konnte, was eigentlich noch einmal unterstreicht, wir haben keine zVT, zumindest basierend auf unseren Erfahrungen. Wir haben mit dem gearbeitet, was wir aus der Not heraus zur Verfügung hatten.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Mit Blick auf die Zeit – Herr Clausen von der Patientenvertretung, bitte.

Herr Clausen: Aus Sicht der Deutschen Rheumaliga hat sich nun gezeigt, dass Inebilizumab hochwirksam ist und einen langen Zeitraum ohne Rezidiv ermöglicht. Aber wir sind hier, um den Zusatznutzen zu bestimmen. Frau Preukschat hat die Probleme aus Sicht des IQWiG dargelegt und wie wir im G-BA vorgehen. Das muss natürlich diskutiert werden. Mir stellt sich noch die Frage an die Kliniker, welche Bedeutung den Ergebnissen bis Woche 26 zugemessen

wird, also bevor es eine erneute Inebilizumab-Applikation gab. Geht es, diesen Zeitpunkt in den beiden Gruppen noch zu vergleichen oder ist dafür die Zeit zu kurz?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Wer kann dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Kleger (DGVS): Das ist ein sehr spannender Punkt, den wir in der Zeit, als wir mit Rituximab behandelt haben, viel diskutiert haben. Geben wir zwei Dosen und warten dann ab, was passiert? Ich glaube, das ist Gegenstand aktueller Forschung. Ich kann hier dazu keine seriöse Angabe machen. Das ist absolut eine Diskussion, die die Zukunft geben wird. Auf dem EULAR wurden die Open-Label-Daten zu Inebilizumab gezeigt. Das ist auch nach einem Jahr fortgesetzt weiterhin hoch effektiv. Aber natürlich, das ist genau die Frage. Reicht es zum Beispiel, zwei Patienten zu behandeln und dann wieder abzuwarten? Bei Rituximab war es so: Wir hatten eine Arbeit, wo wir einmal 50 Monate nachbeobachtet haben und dort einige Patienten schubfrei waren. Aber das ist Gegenstand aktueller Forschung. Das wird uns die Zukunft zeigen. Aktuell ist das die Evidenz.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Herr Professor Kleger. – Ich schaue, ob es weitere Fragen gibt. Das ist nicht der Fall. Herr Dr. Kropff, ich gebe Ihnen das Wort für ein Schlusswort. Bitte schön.

Herr Dr. Kropff (Amgen): Vielen Dank für die Diskussion und die wertvollen Fragen. Zum Abschluss möchten wir vor dem Hintergrund dieser Diskussion noch einmal hervorheben, Inebilizumab adressiert einen hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf und ist die erste systematisch untersuchte und zugelassene Therapie in diesem Anwendungsgebiet, die zugleich zielgerichtet und krankheitsmodifizierend wirkt. Für die aktive IgG4-RD ist eine nicht näher spezifizierbare individuelle Therapie als medizinisch sachgerechte zVT anzusehen.

Zuletzt zur Studie MITIGATE: Die ist aus unserer Sicht zur Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen. Aus unserer Sicht ist die zVT einer individualisierten Therapie adäquat umgesetzt, und die Studie zeigt klinisch relevante Vorteile der Substanz. Wir haben in der Diskussion das Schlagwort Real-World-Kohorte gehört. Wir haben gehört, dass die Eskalationsmöglichkeiten bestanden, Patienten also in dieser Studie absolut adäquat behandelt worden sind, sodass wir glauben, dass diese Studie die Grundlage für eine Nutzbewertung darstellen sollte. Diese klinischen Vorteile entsprechen aus unserer Sicht einem beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank an alle Beteiligten für Ihre Zeit, die wertvollen Fragen und die Diskussionsbeiträge bei dieser Anhörung.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Herr Dr. Kropff. Dann danke ich auch allen ganz herzlich für die Teilnahme und die Hinweise. Ich verabschiede mich von Ihnen und wünsche Ihnen noch einen wunderbaren Tag. Herzlichen Dank.

Schluss der Anhörung: 12:04 Uhr