

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Mepolizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Juni 2016
von 11.55 Uhr bis 12.55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Brückmann
Frau Chen

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (GSK):**

Frau Geier
Herr Dr. Penske

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Hennig
Herr Dr. Kilian
Frau Unmüßig
Herr Dr. Welte

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Mailänder
Frau Wilmer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **ratiopharm GmbH:**

Frau Glatte
Herr Dr. Volmer

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

Herr Dr. Kerkmann
Herr Dr. Kienitz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Teva GmbH:**

Herr Glanemann
Herr Prof. Dr. Schmitt

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11.55 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Rahmen des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung von Nucala®. Basis des heutigen Anhörungstermins ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. April 2016. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen GSK GmbH & Co. KG, AstraZeneca, Boehringer, Novartis, Sanofi-Aventis GmbH, ratiopharm, Teva, Herr Dr. Hoffmann, Herr Dr. Kleine-Tebbe, der der Prüfarzt war, Herr Dr. Kornmann und Herr Dr. Eich, ebenfalls Prüfarzte, und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit für das Protokoll feststellen. Ich gehe in alphabetischer Reihenfolge der Unternehmen vor. Anwesend sind Frau Brückmann und Frau Chen für AstraZeneca, Frau Geier und Herr Dr. Penske für Boehringer, Herr Dr. Hennig, Herr Dr. Kilian, Frau Unmüßig und Herr Dr. Welte für GSK, Frau Dr. Mailänder und Frau Wilmer für Novartis, Frau Glatte und Herr Dr. Volmer für ratiopharm, Herr Dr. Kerkmann und Herr Dr. Kienitz für Sanofi-Aventis, Herr Glanemann und Herr Dr. Juenemann für Teva und Herr Rasch vom vfa. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Es ist bedauerlich, dass heute keine Vertreter von Fachgesellschaften anwesend sind, denn wir haben es heute mit einem neuen Wirkprinzip in der Asthmatherapie zu tun. Es sind auch keine Stellungnahmen der AkdÄ oder einer medizinischen Fachgesellschaft eingegangen. Das verwundert uns wirklich.

Unbeschadet dessen, was Sie ansprechen wollen, müssen wir heute sicherlich über einige Fragestellungen sprechen. Das ist einmal die Umsetzung der ZVT im Sinne einer Therapieeskalation in den pivotalen Studien. Es geht um die interessante Frage, ob die Patienten in den Studien das relevante Anwendungsgebiet abbilden oder ob die Patienten zu Studienbeginn austherapiert sind oder waren. Hier ist wesentlich die Frage zu beurteilen, ob die Entscheidung des IQWiG, die Studien nicht heranzuziehen, als richtig oder möglicherweise noch diskussionswürdig anzusehen ist. Dann ist die Frage wichtig, für welchen Anteil der Patienten Omalizumab eine Therapieoption sein könnte. Vielleicht könnte man das quantifizieren. Dann sollte über die Frage gesprochen werden, ob Tiotropium für die Patientenpopulation mit schwerem therapierefraktärem Asthma eine klinisch relevante Behandlungsoption darstellen könnte. Dann ist die Frage zu diskutieren: Die Studie SIRIUS hat als Endpunkt die Einsparung von oralem Kortison, allerdings waren die Effekte nur gering und nur über einen Zeitraum von vier Wochen erfasst. Deshalb besteht die Frage, ob es Unterschiede zwischen lokaler und der Kontrollgruppe bei den Patienten gab, die ganz auf Kortison verzichten konnten. In der MENSA-Studie sehen wir Effekte bei Exazerbationen, aber keine Effekte bei der Lungenfunktion. Wie kann man das erklären? Dies ist eine Frage, die mich interessiert. Dann lag in der MENSA-Studie die Exazerbationsrate im Placeboarm unter zwei Jahren. Das entspricht nicht der Population im Anwendungsgebiet. Wie wirkt sich das auf die Aussagekraft der MENSA-Studie aus? Am Schluss dann natürlich die Frage – aber dafür bräuchten wir eigentlich Kliniker –, wie der Stellenwert des neuen Wirkstoffs im Vergleich zu den bestehenden und bisherigen Therapieoptionen eingeschätzt wird. Dies sind so zwei, drei Fragen, über die wir sicher diskutieren müssten.

Wie üblich hat der pharmazeutische Unternehmer die Gelegenheit zu einem einleitenden Statement. Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Kilian.

Herr Dr. Kilian (GSK): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, dass wir, die Firma GSK, im Rahmen dieser Anhörung noch einmal zum

Nutzenbewertungsverfahren von Mepolizumab Stellung beziehen dürfen und die Fragen wie von Ihnen angesprochen diskutieren dürfen. Auf diese werde ich dann im Folgenden eingehen.

Zuallererst möchte ich die Gelegenheit nutzen, meine Kollegen und mich vorzustellen. Als Allererstes meine Kollegin Victoria Unmüßig, sie ist Managerin im Bereich Gesundheitsökonomie und für die Substanz Mepolizumab zuständig, dann Herr Robert Welte, er leitet den Bereich Neue Produkte und Gesundheitsökonomie, dann Michael Hennig, Leiter der Biostatistik und Epidemiologie, und ich bin im Fachbereich Medizin tätig und auch für die Betreuung des Produkts Mepolizumab zuständig.

Bevor ich nun näher auf die Kernpunkte der IQWiG-Bewertung eingehe, möchte ich ein paar Worte zum Anwendungsgebiet, in dem wir uns befinden, und auch zur Substanz Mepolizumab verlieren.

Über 90 Prozent der Asthmatiker können mit den derzeit verfügbaren Therapieoptionen adäquat therapiert und auch kontrolliert werden. Es gibt aber auch eine kleine Patientenpopulation, eine kleine Gruppe von 5 bis 10 Prozent der Asthmatiker, die unter dem sogenannten schweren Asthma leiden. Diese Patienten unterscheiden sich von der allgemeinen Asthmapopulation dahin gehend, dass sie mitunter fast täglich unter ihrer Symptomatik leiden, also des Giemens, der pfeifenden Atmung, Dyspnoe, Husten, Schleimbildung usw., und mitunter auch häufige Exazerbationen, also Asthmaanfälle, erleiden. Diese Asthmaanfälle müssen zum Teil mit oralen Kortikosteroiden oder systemischen Kortikosteroiden behandelt werden. Die enden mitunter auch in der Notfallaufnahme oder bedürfen der intensivmedizinischen Betreuung. Es sind für diese Asthmapatienten wirklich einschneidende Erlebnisse. Deswegen gilt es, diese entsprechend zu adressieren und ihnen vorzubeugen.

Für diese Patienten mit schwerem Asthma gab es bisher nur begrenzte Therapiemöglichkeiten. Ich will sie einmal kurz aufführen. Eine davon ist natürlich die intermittierende oder auch dauerhafte Gabe von oralen systemischen Kortikosteroiden, um diese Patienten halbwegs irgendwie kontrolliert zu behalten. Es gibt aber auch Patienten, die trotz Dauergabe von oralen Kortikosteroiden weiterhin exazerbieren. Auch zu nennen ist: Bei allen den Patienten, die orale Kortikosteroide, vor allem dauerhaft, einnehmen müssen, besteht das Risiko für schädigende Nebenwirkungen, an vorderster Front Osteoporose, Diabetes usw. Es gibt noch eine relativ unspezifische Therapieoption für diese schweren Asthmatiker allein durch die Gabe von Tiotropium, einem Bronchodilatator. Hier sei darauf hingewiesen, dass dieser erst im September 2014 zugelassen worden ist. Dann gibt es noch die Möglichkeit der Therapie mit Omalizumab, wie bereits von Ihnen angesprochen. Omalizumab ist ein Antikörper, der für eine andere Patientenpopulation innerhalb dieses schweren Asthmas zugelassen ist, und zwar für das schwere allergische Asthma, wie gesagt, eine andere Teilpopulation.

Mepolizumab ist jetzt eine weitere Therapieoption für schwere Asthmatiker mit der Subpopulation des schweren refraktären eosinophilen Asthmas, es liegt im Vergleich zu Omalizumab also eine andere Entzündung zugrunde. Mepolizumab stellt in diesem Bereich von Patienten die erste gezielte Zusatzbehandlung für diese Patienten dar. Damit ist Mepolizumab eine echte Sprunginnovation, was von der Fachwelt und auch von den Zulassungsbehörden, der EMA und der FDA, bestätigt wurde. Damit wird für diese Patienten, die wirklich einen sehr hohen Leidensdruck haben, eine relevante Versorgungslücke geschlossen. Denn Mepolizumab kann bei diesen Patienten, die, wie die Studien gezeigt haben, auf eine im Mittel 20-jährige Astmahistorie zurückblicken können, die Rate von schweren Exazerbationen, also Asthmaanfällen, deutlich reduzieren, es kann die gesundheitsbezogene Lebensqualität deutlich verbessern, und auch die Asthmakontrolle und die Lungenfunktion von den Patienten kann verbessert werden. Zudem konnten wir in der SIRIUS-Studie zeigen, dass orale Kortikosteroide bei diesen Patienten, die dauerhaft orale Kortikosteroide benötigen, eingespart werden können, was bei diesen Patienten wegen der erwähnten Nebenwirkungen natürlich auch Therapieziel ist.

Diese überzeugenden Studienergebnisse waren die Grundlage für das Nutzenbewertungsdossier, das wir eingereicht haben. Wir haben zusätzlich noch einen adjustierten indirekten Vergleich gegen Omalizumab eingereicht. Bei der Bewertung dieses Nutzenbewertungsdossiers kam das IQWiG jedoch zu dem Ergebnis, dass diese Evidenz nicht für den Nachweis eines Zusatznutzens von Mepolizumab geeignet sei, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt worden sei. Diese Einschätzung ist aus unserer Sicht nicht nachvollziehbar. Wir stimmen zu, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in diesem Fall recht komplex ist. Wir haben uns deswegen auch fünfmal mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss getroffen und uns zu der ZVT beraten lassen. Insgesamt haben drei Beratungsgespräche und zwei zusätzliche schriftliche Beratungen stattgefunden. Aus unserer Sicht wurden all die dort angesprochenen Punkte berücksichtigt und in der ZVT auch bestmöglich umgesetzt.

Beginnen möchte ich bei der Eskalationsform einer Dosiserhöhung von inhalativen Kortikosteroiden und der lang wirksamen Betamimetika. Das IQWiG stimmt zu, dass schon allein aufgrund der Einschlusskriterien in der Dauerbehandlung kein Spielraum mehr gewesen ist, weil alle Patienten hochdosierte inhalative Steroide bereits bekommen haben. Es führt aber weiterhin an, dass ja die Möglichkeit einer kurzfristigen Behandlung im Falle einer Symptomverschlechterung unter Umständen sinnvoll gewesen wäre. Das ist aus unserer Sicht aber nicht sinnvoll und natürlich auch nicht medizinisch begründbar, weil vielmehr in einer solchen Situation kurz wirksame Betasympathomimetika zur Bronchodilatation eingesetzt werden, und wenn diese nicht zum gewünschten Therapieerfolg führen, dann eben rasch und kurzzeitig orale Kortikosteroide verwendet werden sollen. Genau dieses Vorgehen findet man auch in den GINA, also den internationalen Empfehlungen für die Behandlung von Asthma, und auch in den derzeit gängigen Asthmanotfallplänen. An dieser Stelle sei auch erwähnt, dass der G-BA diese weitere Erhöhung der Gabe von inhalativen Steroiden in der ZVT auch nicht gefordert hat. Eine Erhöhung laut G-BA bezieht sich lediglich auf die Erhöhung einer mitteldosierten Dosis von inhalativen Steroiden auf hochdosierte inhalative Steroide bei Patienten, die noch weiterhin Exazerbationen haben.

Eine weitere mögliche Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist Tiotropium gewesen. Zum Zeitpunkt der Studien war Tiotropium aber noch nicht für die Behandlung von Asthma zugelassen. Für Patienten, die es dennoch vor der Studie bekommen haben, bestand trotzdem die Möglichkeit, dass sie das auch während der Studie weiter bekommen, und einige Patienten haben auch im Verlauf der Studien eine Behandlung mit Tiotropium nach Ermessen des Prüfarztes begonnen. Das unterstreicht noch einmal, dass patientenindividuell und nach Ermessen des Prüfarztes eine Eskalation der Therapie stattgefunden hat und somit diese Möglichkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuell für die Patienten in MENSA und SIRIUS bestanden hat.

Neben den beiden erwähnten Möglichkeiten können natürlich auch orale Kortikosteroide noch zur Therapieeskalation verwendet werden. Es ist unumstritten, dass dies im Fall von Exazerbationen, also von akuten Verschlechterungen, die einer Therapieeskalation bedurften, auch stattgefunden hat. Es gab auch noch ein paar Fälle, in denen die Behandlung mit oralen Kortikosteroiden, die im Verlauf der Studien erfolgt ist, nicht auf eine Exazerbation zurückzuführen gewesen ist. Wir gehen davon aus, dass dies eine Erhöhung der Dosis von oralen Kortikosteroiden bei Patienten bedeutet, die bereits orale Kortikosteroide bekommen haben bzw. auch die Neuintiation für Patienten gewesen ist, die noch keine oralen Kortikosteroide bekommen haben. Das begründen wir dadurch, dass andere Erkrankungen, die einer Dauertherapie mit oralen Kortikosteroiden bedurft hätten, durch das Studienprotokoll ausgeschlossen waren.

Zuletzt möchte ich auf Omalizumab eingehen, wie schon erwähnt, ein Antikörper für die Behandlung der Subpopulation innerhalb des schweren Asthmas mit dem schweren allergischen Asthma. Mepoli-

zumab ist dagegen für die Patienten eines anderen entzündlichen Phänotyps zugelassen, dem schweren refraktären eosinophilen Asthma. Es gibt eine gewisse Mischpopulation. Diese haben wir in dem Nutzenbewertungsdossier als die IgE-Teilpopulation bezeichnet und dafür auch noch den indirekten Vergleich eingereicht. Hier möchte ich die Kritik des IQWiG aufgreifen, nach der eine Eskalation mit Omalizumab in den Studien nicht möglich gewesen ist. Das war aus mehreren Gründen aus Sicht von GSK sowohl medizinisch als auch methodisch nicht sinnvoll und auch vom G-BA nicht explizit gefordert, vielmehr wurde Omalizumab nur als eine mögliche Eskalation dargestellt.

Wir sind daher weiterhin überzeugt, dass die vom G-BA geforderte zweckmäßige Vergleichstherapie in den Studien MENSA und SIRIUS adäquat umgesetzt worden ist. Insgesamt zeigt sich aus unserer Sicht für die IgE-Teilpopulation ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen und für die Gesamtpopulation ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dieser Zusatznutzen basiert auf insgesamt elf patientenrelevanten Endpunkten in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Ich will die noch ein bisschen aufdröseln. Im Einzelnen sind es ein deutlicher Effekt auf Exazerbationen in vier Operationalisierungen, eine Verbesserung des Asthma Symptom Scores, eine Reduktion von oralen Kortikosteroiden in drei Operationalisierungen, eine Verbesserung der Asthmakontrolle gemessen mit dem ACQ-5, weniger schwere unerwünschte Ereignisse und eine deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SGRQ, und das an den Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma.

Diese umfassende Evidenz unterstreicht für uns den Charakter der Sprunginnovation. Erste Erfahrungen, die wir aus dem Versorgungsalltag zurückgemeldet bekommen, bestätigen die tollen Studienergebnisse, die wir hier vorliegen haben. Zudem hatten die Patienten, die in den pivotalen Studien eingeschlossen waren, die Möglichkeit, weiterhin Mepolizumab zu bekommen in Form von sogenannten „Open Label Extension“-Studien. Hier ist festzuhalten, dass 98 Prozent der Patienten, die in den pivotalen Studien eingeschlossen waren, die Möglichkeit der Open Label Extension auch wahrgenommen haben, sprich: Die Patienten, die Mepolizumab vorher bekommen haben, haben weiterhin Mepolizumab bekommen, und die Patienten, die vorher im Kontrollarm waren, wurden ebenfalls auf Mepolizumab eingestellt. Das stellt eben einen weiteren Indikator dar, welcher hoher therapeutischer Bedarf bei diesen Patienten besteht und natürlich auch welchen patientenrelevanten Zusatznutzen die behandelnden Prüfarzte für diese Patienten gesehen haben, vor allem auch für die Patienten, die vorher im Kontrollarm gewesen sind.

Wir freuen uns, diese Argumente in der heutigen Anhörung mit Ihnen besprechen zu können. – Ich danke erst einmal für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Kilian. – Ich schaue in die Runde. Fragen? – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Herr Kilian, vielen Dank für die Darstellung. Ich denke, es ist unbestritten, dass es sich hier um eine Patientengruppe handelt, die zusätzliche Therapieoptionen benötigt. Im Update der GINA-Guideline von 2016 ist Mepolizumab für die Gruppe der sehr betroffenen Patienten, Stufe 5, jetzt enthalten. Die Guideline beschreibt auch nach wie vor unverändert die Therapien als Alternative für diese Patienten, die der G-BA als ZVT festgelegt hat, nämlich Tiotropium, Omalizumab und ein OCS, also ein orales Kortikosteroid. Ich möchte darauf hinweisen, dass das OCS hier ganz klar als Controller Medication bezeichnet wird und nicht ausschließlich zur Behandlung von Exazerbationen.

In der Nutzenbewertung ist es unsere Aufgabe, zu prüfen, ob die neue Therapieoption einen Zusatznutzen im Vergleich zu den bereits vorhandenen Therapieoptionen hat, also dieser ZVT. Ich denke, die wesentliche Frage, um die es sich hier jetzt dreht, ist die, ob ihre Studie, jetzt primär die MENSA-

Studie, eine placebokontrollierte Studie ist oder ob es eine Studie ist, die tatsächlich die Option der ZVT abbildet. Das haben Sie so auch geschildert. Aus unserer Sicht – das haben wir im Bericht im Detail beschrieben – ist die ZVT in der Studie nicht umgesetzt, also die Prüfarzte waren nicht frei, die alternativen Therapieoptionen in der Studie einzusetzen. Auch sehen wir in den Daten, dass sie das nicht getan haben. Ich stimme Ihnen zu, dass eine Dosiserhöhung für ICS nicht primär eine Option war. Auch das haben wir im Bericht so beschrieben. Die Tatsache, dass Tiotropium zum Studienstart nicht zugelassen war, ist hinsichtlich der Studie natürlich bedauerlich, bedeutet aber nicht, dass für die Fragestellung der Nutzenbewertung Tiotropium nicht als ZVT hätte eingesetzt werden müssen. Das heißt, in der Studie ist Tiotropium – teilweise, weil es noch nicht zugelassen worden ist – offensichtlich nicht in dem Maße eingesetzt worden, in dem es gegebenenfalls sinnvoll gewesen wäre.

Omalizumab hat als ZVT seine eigenen Probleme – darauf können wir vielleicht später zurückkommen –, sodass sich die Diskussion gegebenenfalls auf die oralen Kortikosteroide zusätzlich zu dem Problem mit Tiotropium konzentriert.

Sie haben Daten mit der Stellungnahme nachgereicht. Wir haben in der Dossierbewertung bereits beschrieben, dass lediglich 25 Prozent der Patienten mit Kortikosteroiden zu Baseline behandelt wurden. Das Studienprotokoll hat vorgesehen, dass das weitergeführt werden konnte. Aus dem Studienprotokoll ging für uns nicht wirklich eindeutig hervor, ob orale Kortikosteroide neu eingesetzt werden konnten. Nach den Daten, die Sie jetzt nachgereicht haben, scheint das auch nicht in relevantem Umfang der Fall gewesen zu sein. Sie haben das eben selbst beschrieben. Es sind orale Kortikosteroide eingesetzt worden, allerdings fast ausschließlich im Zusammenhang mit Exazerbationen, also als Akutbehandlung der Exazerbation. Das hat aber nichts mit der ZVT, einer Controller Medication, zu tun. Da haben wir leider nur die Zahl der Episoden, nicht die Zahl der Patienten. 90 Prozent der Episoden von oralen Kortikosteroiden in der Studie hängen mit Exazerbationen zusammen, können also nicht als Controller Medication eingestuft werden. Ihr Endpunkt in der Studie ist Exazerbation, das heißt, der Patient läuft in eine Exazerbation, das wird in der Studie als Endpunkt dokumentiert, danach bekommt er ein OCS als Akutbehandlung der Exazerbation. Ich denke nicht, dass die Controller Medication OCS hier dem Patienten ausreichend zur Verfügung stand.

In Ihrer zweiten Studie, SIRIUS, war die Behandlung mit OCS Einschlusskriterium. Da sind auch 100 Prozent der Patienten mit dieser Medikation behandelt worden. Wenn ich mir die Baseline-Charakteristika der Patienten in den beiden Studien ansehe, so stelle ich fest, die sind nicht unterschiedlich. Sie haben etwa 60 Prozent FEV₁ im Mittel, der ACQ-5 zu Baseline ist vergleichbar, die Zahl der Exazerbationen ist in der MENSA-Studie sogar größer als in der SIRIUS-Studie. Sie haben offensichtlich eine Population, für die orale Kortikosteroide eine Therapieoption ist, und diese Therapieoption ist in der MENSA-Studie nicht umgesetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Kilian, bitte.

Herr Dr. Kilian (GSK): Viele Punkte. Ich versuche, sie von vorne nach hinten abzuarbeiten. Ich gehe zunächst auf die Gabe von oralen Kortikosteroiden ein. In der ZVT ist definiert: „gegebenenfalls OCS (kurzzeitig)“. Diese kurzzeitige Anwendung entspricht eben der Behandlung einer Exazerbation, denn es macht keinen Sinn, Patienten dauerhaft mit oralen Kortikosteroiden zu behandeln, wenn diese die nicht benötigen. Deswegen „kurzzeitig“. Der Gebrauch von oralen Kortikosteroiden bedingt einfach aufgrund der Nebenwirkungen, dass sie nur kurzzeitig zum Einsatz kommen. Deswegen ist im Zusammenhang mit einer Exazerbation allein schon die Gabe von oralen Kortikosteroiden eine patientenindividuelle Therapieeskalation bezogen auf den Zustand des Patienten, weil er eine Symptomverschlechterung hat und dafür eine Zusatzmedikation braucht, die er auch bekommen hat.

Zur SIRIUS-Studie und um die Patientenpopulation noch einmal aufzudröseln: Man gibt orale Kortikosteroide, auch um Exazerbationen zu verhindern, bzw. das müssen Patienten bekommen, die nicht ausreichend mit den inhalativen Möglichkeiten behandelt werden können. In SIRIUS war eine Patientenpopulation, die dauerhaft auf orale Kortikosteroide angewiesen war. Deswegen war es eine schwerer betroffene Patientenpopulation als die, die unter Umständen in MENSA enthalten gewesen ist. Unstrittig ist jedoch, dass in beiden Studien Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma eingeschlossen worden sind. Das bestätigt uns beispielsweise auch die FDA in einem Statement; wir haben es auch in die Stellungnahme aufgenommen.

Zum Punkt Tiotropium. Sie haben es erwähnt, die Patienten konnten Tiotropium bekommen. Wir haben es auch dargestellt. Vor Studienbeginn hatten Patienten schon Tiotropium, auch während der Studie konnte Tiotropium eingesetzt werden. Insgesamt bei sieben Patienten wurde Tiotropium neu eingestellt. Die fehlende Zulassung sei hier noch einmal erwähnt. Auch stellt sich die Frage, ob Tiotropium bei den Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma überhaupt sinnvoll ist, weil Tiotropium eine reine Bronchodilatation hervorruft und eben nicht in das entzündliche Geschehen eingreift, so wie Mepolizumab das eben tut. – So weit, so gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ob Tiotropium da sinnvoll ist oder nicht, kann ich jetzt nicht beurteilen. Es hat zumindest eine Zulassung und wird auch in der GINA-Guideline empfohlen. Insofern ist es sicherlich sinnvoller Bestandteil der ZVT.

Ich möchte zurückkommen zu den oralen Kortikosteroiden. Es ist unbenommen, dass die zur Akutbehandlung der Exazerbationen eingesetzt werden. Davon reden wir aber nicht, wenn wir von OCS in der ZVT reden, sondern da reden wir von Controller Medication. Das heißt auch nicht unbedingt, dass das auf hoher Dosis über lange Zeit eingesetzt wird. Auch die Guidelines sprechen zum Beispiel von intermittierendem Einsatz. Aber auch diesen Einsatz sehen wir in der Studie nicht. Wir sehen ausschließlich Einsatz im Zusammenhang mit den Exazerbationen. Das heißt, die zusätzliche Controller-Option fehlt in dieser Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kilian.

Herr Dr. Kilian (GSK): Ich hatte es im Eingangsstatement schon formuliert. Die meisten Gaben von oralen Kortikosteroiden waren mit Exazerbationen verbunden. Es gab in wenigen Fällen aber auch die Möglichkeit, dass orale Kortikosteroide eben nicht im Zusammenhang mit einer Exazerbation gegeben worden sind. Wie im Eingangsstatement schon erwähnt, gehen wir davon aus, dass bei diesen Patienten eine Dosiserhöhung bereits bestehender oraler Kortikosteroide stattgefunden hat bzw. auch bei Patienten, die noch keine oralen Kortikosteroide in der Dauerbehandlung hatten, eine Initiierung dieser stattgefunden hat. Das geht unter anderem daraus hervor, dass andere Erkrankungen, die mit oralen Kortikosteroiden behandelt werden müssten, in der Studie nicht erlaubt waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Sie haben in den Materialien zur Stellungnahme die Anzahl der Episoden dargestellt, die nicht mit Exazerbationen verbunden waren. Das waren 8 Prozent der Episoden, 27 Episoden. Wie viele Patienten das waren, ist erst einmal unklar. Selbst wenn es 27 Patienten gewesen wären, ist immer noch ein großer Anteil der Patienten in dieser Studie ohne eine Controller-Therapie mit oralen Kortikosteroiden, wie intermittierend die dann auch immer eingesetzt wird. Für mich ist einfach unklar, warum eine Population in der MENSA so wenig orale Kortikosteroide erhält, während die

SIRIUS-Population, die tatsächlich von ihren Baseline-Charakteristika eigentlich sogar leichter erkrankt aussieht, zu 100 Prozent mit oralen Kortikosteroiden behandelt wurde. Ich schaue auf die SIRIUS- und MENSA-Daten im Vergleich; wie gesagt, etwa 60 Prozent FEV₁, der Prozentsollwert zu Baseline, vergleichbarer ACQ-5. In der MENSA-Studie ist der Anteil der Patienten mit zwei und mehr Exazerbationen in der Vergangenheit sogar höher als in der SIRIUS-Studie. Das scheint also eine Population zu sein, für die auch nach Guidelines die oralen Kortikosteroide als Controller Medication vorgesehen sind. In der SIRIUS-Studie erhalten die Patienten das auch, in der MENSA-Studie nur zu einem geringen Teil.

Herr Dr. Hennig (GSK): Ich würde gerne zu den Daten Stellung nehmen, was die OCS-Gabe in der MENSA-Studie anbelangt, weil das ein wesentlicher Punkt Ihrer Ausführungen war. Sie haben zu Recht angemerkt, dass in 75 Prozent der Fälle OCS nicht als Erhaltungstherapie angegeben wurde; darauf bezogen sich auch Ihre weiteren Angaben aus unserer Stellungnahme. Ich möchte aber darauf hinweisen, dass 25 Prozent der Patienten in der MENSA-Studie OCS als Erhaltungstherapie zu Beginn bekommen haben. Bei diesen 25 Prozent – das waren 93 Patienten – wurde auch im Rahmen der Studie eine höhere OCS-Gabe initiiert. Auch da hatten wir die Daten mit der Stellungnahme nachgeliefert. Das waren 59 Prozent. Daher sollte man durchaus berücksichtigen, dass auch die Patienten, die vorher eine OCS-Erhaltungstherapie erhalten haben, im Rahmen der MENSA-Studie weiter OCS erhalten haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Müller.

Herr Müller: Eine Rückfrage anknüpfend an das, was auch Frau Wieseler gefragt hatte. Können Sie die Unterschiede der Population zwischen den beiden Studien noch einmal erklären? Warum hatten in der SIRIUS-Studie tatsächlich alle Patienten OCS bekommen und in der MENSA-Studie nur 25 Prozent?

Herr Dr. Kilian (GSK): Vielleicht erst zur MENSA-Studie. In MENSA waren Patienten eingeschlossen, die hochdosierte inhalative Steroide, weitere Asthma-Kontrollmedikation und gegebenenfalls orale Kortikosteroide bekommen haben, wie mein Kollege Herr Hennig gerade ausgeführt hat. Zusätzlich mussten die zwei und mehr schwere Exazerbationen im letzten Jahr aufweisen, weil Ziel der Studie gewesen ist, zu zeigen, dass wir mit Mepolizumab die Zahl dieser Exazerbationen reduzieren können. Das hat die Studie auch gezeigt. In der SIRIUS-Studie war eine Patientenpopulation eingeschlossen, die auch auf hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden gewesen ist, weitere zusätzliche Asthma-Kontrollmedikation bekommen hat und on top noch orale Kortikosteroide dauerhaft bekommen mussten, um mit ihrem Asthma überhaupt klarzukommen. Das waren Patienten mit deutlich schwererem Asthma. Trotz dieser oralen Kortikoidtherapie haben diese Patienten im Mittel immer noch, ich glaube, 3,7-mal im Jahr vor der Studie exazerbiert. Es ist in der SIRIUS-Studie also ein Kollektiv mit deutlich schwerer betroffenen Patienten als in der MENSA-Studie.

Wenn man sich jetzt vor Augen hält – Sie haben es erwähnt –: Die GINA-Guideline in ihrem Update von 2016 hat die oralen Kortikosteroide in der Dauermedikation von der präferierten Wahl auf eine alternative Wahl heruntergestuft, aus dem Grund, weil orale Kortikosteroide intermittierend dauerhaft genommen immense Nebenwirkungen haben. Auch in der GINA ist formuliert, dass es ein Ziel ist, diese systemischen Nebenwirkungen von oralen Kortikosteroiden in irgendeiner Art und Weise zu minimieren, genauso wie Exazerbationen zu verhindern. Diese beiden Punkte sind neben der Asthma-Kontrolle nicht zuletzt in GINA hineingekommen, um auch die schwer betroffenen Patienten mit abzubauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? – Keine. – Herr Müller.

Herr Müller: Ich möchte an die Fragen anknüpfen, die Herr Professor Hecken am Anfang gestellt hat. Soweit ich im EPAR gelesen habe, hat sich in der MENSA-Studie im Placeboarm gezeigt, dass die Patienten unter zwei Exazerbationen im Jahr hatten. Das entspricht zumindest in der Studie nicht mehr dem Anwendungsgebiet. Es wäre interessant, wenn Sie das noch einmal kommentieren und erklären könnten. Auch haben Sie sich noch nicht zu der Frage geäußert, warum es so weit auseinanderklafft, dass die Ergebnisse in der Lungenfunktion sehr viel schwächer, zum Teil nicht signifikant sind und die Ergebnisse bei den Exazerbationen signifikant sind. Wir hatten auch noch die Frage, wie die Ergebnisse in der SIRIUS-Studie zur Reduktion der OCS sind. Gab es Patienten, die tatsächlich darauf verzichten konnten? Sie hatten eben gesagt, dass auch dies das Ziel der GINA-Leitlinie ist. Gab es hier Unterschiede zwischen Kontroll- und Placeboarm? – Diese drei Fragen würde ich gern noch kommentiert haben.

Herr Dr. Hennig (GSK): Ich würde gerne mit der letzten Frage bezüglich der OCS-Reduktion in der SIRIUS-Studie beginnen. Da geht es auch darum, ob Patienten komplett auf OCS verzichten konnten. Wir hatten mehreren Operationalisierungen des Endpunkts vorgesehen. Primär ging es um die prozentuale, also die tatsächlich gemessene Reduktion. Aber einer der Endpunkte war auch die Reduktion auf 100 Prozent, also Komplettreduktion. Bei diesem Endpunkt – der nicht der primäre Endpunkt war, sondern einer der sekundären Endpunkte – haben wir auch einen Vorteil zugunsten von Mepolizumab gesehen, aber dieser war nicht statistisch signifikant. Also es gibt Patienten, die auch unter Mepolizumab auf OCS verzichten konnten.

Herr Dr. Kilian (GSK): Um noch die zwei anderen Fragen zu beantworten. Zum Parameter Lungenfunktion sei gesagt: Mepolizumab ist ein Entzündungshemmer, der nicht in irgendeiner Weise als Bronchodilatator wirkt. Wir haben in den Studien – auch in der ITT-Population – tatsächlich gesehen, dass sich die Lungenfunktion signifikant verbessert. Es sind ungefähr 100 ml, die die Patienten mehr an Lungenfunktion bekommen – einmal abgesehen davon, dass Mepolizumab den Patienten jetzt nicht gegeben wird, um die Lungenfunktion zu verbessern.

Zu Ihrem Punkt mit den Exazerbationen im Verlauf der MENSA-Studie. Das ist im Prinzip durch den Effekt zu erklären, dass die Exazerbationsrate bei den Patienten im Kontrollarm dadurch unter die zwei Exazerbationen gerutscht ist, dass sie in der Studie ein sehr enges Monitoring gehabt haben. Die mussten entsprechend des Applikationsschemas alle vier Wochen beim Studienarzt aufschlagen. Die haben ein Tagebuch gehabt, das sie täglich ausfüllen mussten, das sie auch daran erinnert hat, wenn irgendwelche Verschlechterungen gewesen wären. Es ist wirklich eine sehr enge Betreuung im Rahmen dieser Studie, generell in klinischen Studien, die im Praxisalltag so vielleicht gar nicht so abzubilden ist. Dadurch ist es zu erklären. Nichtsdestotrotz halbiert Mepolizumab bei diesen Patienten die Exazerbationsrate, verbessert gesundheitsbezogene Lebensqualität usw.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Welte.

Herr Dr. Welte (GSK): Ich wollte etwas noch zu dem letzten Punkt sagen. Die Daten, die Herr Kilian gerade dargestellt hat, untermauern gerade, dass in der MENSA-Studie eine optimierte individualisierte Therapie stattgefunden hat. Vor Studienbeginn, bei Studieneinschluss, hatten wir 3,6 Exazerbationen pro Jahr im Schnitt, danach sind wir auf 1,7 im Kontrollarm heruntergekommen. Wenn das nicht ein tolles Ergebnis ist – ohne dass man Nucala[®], Mepolizumab, dazugab. Das alleine ist eine Halbierung. Es gibt auch eine Halbierung von dem Wert der Patienten, die Mepolizumab bekommen haben. Da, finde ich, kann man wirklich davon sprechen: Die Patienten waren sehr gut kontrolliert. Es

ging ihnen im Endeffekt doppelt so gut wie davor. Deshalb verstehe ich nicht, warum man sagen kann, dass die Vergleichstherapie hier suboptimal wäre. Stattdessen haben wir einen „Placeboeffekt“, einen Kontrolleffekt, der wirklich aller Ehren wert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe dazu eine Anschlussfrage. Die durchschnittliche Zahl der Exazerbationen in der MENSA-Studie, in der die Patienten weniger krank sind, war 3,6. Wie hoch war sie denn in der SIRIUS-Studie?

Herr Dr. Hennig (GSK): Eine kurze Antwort auf Ihre Frage. In der SIRIUS-Studie im Schnitt 3 Exazerbationen pro Jahr, 2,9, 3,3 in dem jeweiligen Arm.

Herr Dr. Welte (GSK): Was ganz wichtig ist: In der SIRIUS-Studie hatten alle Patienten mindestens sechs Monate orale Kortikosteroide genommen – die sind wirklich am Anschlag –, während in der MENSA-Studie die Patienten mit einem normalen Regime liefen und nur zu 25 Prozent orale Kortikosteroide genommen haben. Da war noch Luft nach oben. Das ist der große Unterschied zwischen diesen beiden Patientenpopulationen. Beide sind ganz schwer betroffen, aber bei den einen bin ich absolut am Ende, ich kann nichts anderes mehr machen, bei den anderen kann ich im Einzelfall vielleicht noch orale Kortikosteroide einsetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Wenzel.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Wenn das jetzt abgeschlossen ist, hätte ich eine weitere Frage. Die Integration von Mepolizumab bei den schwer Asthmakranken umfasst auch nur noch eine Teilpopulation der schwer Asthmakranken insgesamt. Erstens hätte ich die Frage: Wie würden Sie das beziffern, wie viele Patienten sind es jetzt tatsächlich, die für diese Behandlung infrage kommen? Die andere Sache, die mir noch nicht klargeworden ist: Wie ist jetzt tatsächlich die Abgrenzung zu Omalizumab? Sind das jetzt einerseits Eosinophile, Allergische, andererseits Refraktäre, ist es dasselbe, ist es nicht dasselbe, wo überschneidet sich das, und wie groß ist denn die Gruppe, bei denen sich das überschneidet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Welte.

Herr Dr. Welte (GSK): Wir haben es im Dossier schon dargelegt. Wir haben ungefähr 45.800 Patienten, bei denen wir davon ausgehen, dass sie für Mepolizumab infrage kämen, davon sind 10.800 Patienten jene, die eine IgE-assoziierte Erkrankung haben, sprich: Die kämen auch für Omalizumab infrage. Die Idee von uns ist nicht und wir glauben nicht, dass wir 45.800 Patienten jemals auf Mepolizumab behandeln würden. Stattdessen denken wir, dass es sich langsam etablieren wird, das sehen wir auch. Wir denken, dass wir auf Dauer vielleicht 5.000, 6.000 Patienten damit behandeln werden, weil es natürlich das letzte Mittel des Arztes sein wird. Niemand setzt am Anfang einen monoklonalen Antikörper ein. Das sehen Sie auch bei anderen Indikationen. Leider sind die Fachgesellschaften nicht da. Es ist einfach ein Fehler, denn eine Person von einer Fachgesellschaft hat den Bericht eine Woche zu spät abgeschickt. Ich glaube, die Geschäftsstelle weiß das. Es ist auch eingegangen, aber leider zu spät. Das tut uns leid. Wir haben nicht in der Hand, was die Fachgesellschaften machen. Wenn sie hier wären, würden sie es auf jeden Fall bestätigen. Das ist einfach das, was wir von draußen hören. Aber sie können sich sicherlich noch einmal vergewissern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir prüfen das noch einmal. Bei der flüchtigen Evidenzrecherche, die ich hier vornehme, sehe ich gerade, dass wir noch etwas von einem Studienarzt bekommen haben. Das haben wir uns auch angesehen. Aber von einer Fachgesellschaft sehe ich nichts. Wir hätten uns gefreut, wenn etwas gekommen wäre. Wir schauen uns das aber noch einmal an. – Frau Dr. Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich wollte gar nicht auf die absoluten Zahlen hinaus – auch sie sind ein Thema –, sondern ich wollte einfach wissen, wie groß die Teilpopulation der Eosinophilen bei den schwer Asthmakranken ist. Sie sagten, die schwer Asthmakranken seien 5 bis 10 Prozent. Sind die Eosinophilen jetzt 15 Prozent oder 20 Prozent oder 10 Prozent? Wie grenzt sich überhaupt pathogenetisch das Anwendungsgebiet für Mepolizumab von dem von Omalizumab ab? Es ist ja nicht komplett identisch.

Herr Dr. Hennig (GSK): Ich würde mir die Antwort mit meinem Kollegen Kilian teilen. Ich würde zu den Zahlen Stellung nehmen und Herr Kilian dann zu der Pathogenese.

Zu den Anteilen der Patienten. GSK hat dazu eine eigene Studie durchgeführt, die sogenannte IDEAL-Studie, die auch Bestandteil des Dossiers war. Darin haben wir uns genau die Fragestellung angeschaut, für wie viele Patienten mit schwerem Asthma die Kriterien für Mepolizumab zutreffen. Das war eine Studie von über 700 Patienten. Es kam heraus, dass 25 Prozent der Patienten mit schwerem Asthma für Mepolizumab infrage kommen. Des Weiteren wurde bei dieser Studie auch die Frage beleuchtet, wie viele von den Patienten, die für Mepolizumab infrage kommen, auch für eine Therapie mit Omalizumab infrage kommen. Da war die Größenordnung circa 30 Prozent, je nachdem, welche Länder man betrachtet. Es war eine multinationale Studie, in der der größte Anteil auch an deutschen Patienten vorlag. Dies waren die Grundlagen für die Berechnungen, die Herr Welte schon ausgeführt hat. Diese Zahlen sind also auf Grundlage einer epidemiologischen Querschnittsstudie zustande gekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Grell: Ich brauche noch einmal Ihre Hilfe beim eosinophilen Asthma. In den Einschlusskriterien der Studien hatten Sie einmalig einen Wert von ≥ 300 Zellen/ μl oder ≥ 150 Zellen/ μl zu Beginn der Behandlung. Jetzt sind wir in Deutschland gewohnt, die Eosinophilen als Prozent im Differentialblutbild anzugeben, weshalb ich mich erst einmal um die Normalwerte gekümmert habe. Da finde ich bei Harrison oder in Laborlexika, dass bis 250 Zellen/ μl normal ist und die Eosinophilie bei 500 Zellen/ μl beginnt. Meine Frage ist: Wie viele Patienten hatten in der Studie eine Eosinophilie, und wie viele Patienten hatten einen Normalwert von Eosinophilen? Das Weitere, das mir aufgefallen ist: Die ERS/ATS-Guideline, die Sie hier zitieren, die aber auch die EMA zitiert, empfiehlt gar nicht die Blutbestimmung von Eosinophilen, sondern die Sputum-Bestimmung zum Treatment Guidance, wie man so schön sagt, also um die Behandlung zu führen, allerdings wird ausgeführt, dass wir auch da keine Standardisierung haben.

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

Herr Dr. Kilian (GSK): Vielen Dank für die zwei sehr spannenden Fragen. Ich will kurz die Frage von vornhin aufgreifen, welche Unterscheidungen zwischen den Omalizumab- und den Mepolizumab-Patienten bestehen, bevor ich auf Ihre Frage eingehe. Das ist nämlich ganz wichtig, weil ein komplett unterschiedliches entzündliches Geschehen darunterliegt. Bei den Patienten mit schwerem allergischem Asthma ist es eine TH2-getriggerte Immunantwort, bei der völlig andere Immunzellen beteiligt

sind. Mit Omalizumab wird spezifisch das IgE herausgefischt und dadurch die Entzündungskaskade durchschnitten. Bei den Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma ist eben keine Allergie die Ursache für diese eosinophile Entzündung. Man weiß noch nicht genau, was für Faktoren daran beteiligt sind, vielleicht irgendwelche viralen Infekte. Es kommt in der Folge zu einer völlig anderen, eher angeborenen Immunantwort. Genau da greift Mepolizumab ein, um diese Entzündung zu unterdrücken. Es sind zwei zielgerichtete Therapien für zwei unterschiedliche entzündliche Phänotypen, so würde ich es einmal bezeichnen, die diesem schweren Asthma zugrunde liegen. – So viel dazu.

Zu den Normwerten der eosinophilen Granulozyten im Blut: Völlig richtig, die liegen bis ungefähr 150 Zellen/ μ l im Normbereich. Wenn wir uns aber dieses Patientenkollektiv anschauen, so stellen wir fest, die haben bereits hochdosierte inhalative Steroide bekommen. Es gibt Untersuchungen, die zeigen, dass inhalative Steroide bereits die Zahl der Eosinophilen im Blut senken. In der SIRIUS-Studie, in der die Patienten orale Kortikosteroide bekommen haben, die auch wiederum die eosinophile Entzündung unterdrücken, mussten diese Patienten trotzdem die 150 Zellen/ μ l bzw. 300 Zellen/ μ l historisch aufweisen, um überhaupt eingeschlossen zu werden. Der Normbereich gilt also für gesunde Probanden, aber nicht unbedingt für diese schweren Asthmatiker, vor allem nicht, wenn sie orale Kortikosteroide bekommen.

Dann haben Sie gesagt, die ERS/ATS-Guideline empfiehlt Sputum-Eosinophile. Völlig richtig, wir haben in der DREAM-Studie aber explizit geschaut, ob wir einen Marker finden können, der ein Ansprechen von Mepolizumab vorhersagen kann. Da haben sich die Sputum-Eosinophilen eben nicht als guter Prädiktor herausgestellt, sondern es waren die Blut-Eosinophilen, und da eben die Werte von 150 Zellen/ μ l bei Therapiebeginn bzw. 300 Zellen/ μ l historisch. – So viel dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Grell: Wir haben aber von Ihnen gerade gehört, dass in der MENSA-Studie nur etwa 25 Prozent orale systemische Kortikosteroide haben. Selbst wenn man dann einen Effekt auf die Eosinophilen gesehen hätte, macht diese Aussage eigentlich keinen Sinn. Ich habe beim IgE-Antikörper natürlich einen ganz klaren auch pathologischen Wert bei den IgE. Hier habe ich Normalwerte von Eosinophilen bei Patienten unter lediglich inhalativen Kortikosteroiden. Wo ist ganz klar die Abgrenzung für die Hypereosinophilie? Wie viele sind es denn, die eine Hypereosinophilie hätten? Dann hätte ich auch eine klare Abgrenzung. So habe ich die gar nicht. Ich habe mich lange gefragt, ob hier ein Disease Monitoring stattfindet.

Herr Dr. Kilian (GSK): Wie soll ich sagen? Wir wollten keine Abgrenzung zur Normal- und Hypereosinophilie in unseren Studien darstellen, sondern wir wollten, wie gesagt, einen Marker haben, von dem wir ausgehen können, dass, wenn wir diesen überschreiten, dann mit Mepolizumab einen Behandlungserfolg bei diesen Patienten erzielen können. Das ist im Prinzip eine Voraussetzung. Wenn die Patienten unter 150 Zellen/ μ l liegen würden, dann sollten sie nicht mit Mepolizumab behandelt werden, sondern nur, wenn sie darüber liegen.

Frau Dr. Grell: Aber genau das stärkt das Argument von Frau Wieseler, dass wir dann zwingend nicht als Reliever, sondern als Controller die oralen Kortikosteroide sachgerecht als Vergleichsmedikation fordern müssen. Denn Sie sagen nur, wir wollen eine Mindestanzahl von Eosinophilen, die im Normbereich liegt, die nicht pathologisch ist, haben, um sicherzustellen, dass diese Patienten ansprechen. Das heißt, es ist kein eigenständiges Krankheitsbild, sondern es ist nur ein Marker dafür, dass Mepolizumab anspricht.

Herr Dr. Kilian (GSK): Nein, so singular darf man es nicht betrachten, weil wir durch die Einschlusskriterien und die Historie, die wir mit Mepolizumab gemacht haben, gesehen haben, dass diese Patienten nicht nur Eosinophile > 150 Zellen/ μ l haben müssen, sondern auch zwei und mehr Exazerbationen in der Vorgeschichte und eben eine Vorbehandlung mit inhalativen Kortikosteroiden in Hochdosen und zusätzlicher Asthma-Kontrollmedikation. Sich allein die Eosinophilen anzusehen, ist die falsche Herangehensweise, vielmehr muss man sich tatsächlich das Gesamtbild des Patienten anschauen. Nur wenn das alles passt, dann ist es ein Patient, der mit Mepolizumab behandelt werden sollte.

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

Frau Dr. Grell: Da muss ich noch einmal nachfragen. Sie haben die Zulassung für das Hypereosinophilie-Syndrom nicht bekommen, sondern den Antrag zurückgezogen, als die EMA erhebliche Zweifel hatte. Das heißt, das Proof of Concept ist danebengegangen.

Herr Dr. Kilian (GSK): Es basierte auf methodischen Gründen, dass wir die Zulassung beim Hypereosinophilie-Syndrom zurückgezogen haben. Da hat der EMA die Datenlage nicht ausgereicht. Wir sind aber derzeit wieder in weiteren Studien, die auch beim Hypereosinophilie-Syndrom zeigen sollen, dass die Patienten davon profitieren können. Somit kann definitiv davon ausgegangen werden, auch beim schweren Asthma, wo eine eosinophile Entzündung zugrunde liegt, dass bei diesen Patienten Mepolizumab wirkt. Wenn wir uns die Daten der Studien anschauen, so sehen wir das auch. Es sind tolle Effekte, nicht nur auf einen Parameter von patientenrelevanten Endpunkten, sondern auf viele Parameter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Grell: Sie sprechen immer von hypereosinophiler Entzündung. Wo ist das belegt? Wo ist belegt, dass diese Patienten eine hypereosinophile Entzündung haben? Das ist das pathophysiologische Modell von Mepolizumab, aber Sie messen das gar nicht individuell bei den Patienten. Es ist in der Leitlinie sehr schön herausgekommen. Wenn man es nicht invasiv überhaupt messen wollte, müsste man es eben im Sputum messen. Und Sie haben es gar nicht gemessen.

Herr Dr. Kilian (GSK): Doch. Wir haben die Blut-Eosinophilen gemessen, und schließlich und endlich haben wir von den Zulassungsbehörden, sowohl von der FDA als auch von der EMA, die Zulassung für diesen Phänotyp des schweren refraktären eosinophilen Asthmas. Hypereosinophil stimmt bei diesen Patienten vielleicht nicht. Es wäre aber auch interessant, bei Patienten mit schwerem Asthma, bei denen eine eosinophile Entzündung zugrunde liegt, herauszubekommen, wie sich die Eosinophilen darstellen würden, wenn man die komplett von der Therapie herunternimmt und untersucht, wo die Eosinophilen hinwandern. Das wissen wir aber nicht, weil es für diese Patienten nicht zumutbar ist, sie komplett von ihrer Therapie herunterzunehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich möchte auf die Unterschiede zwischen dem Anwendungsgebiet von Mepolizumab und Omalizumab zurückkommen. Sie haben uns erläutert, dass es da pathogenetische Unterschiede gibt. Einmal ist es eine allergene Komponente, das andere Mal weiß man es nicht so richtig, eine Eosinophilie ist da, es könnte viral oder es könnten Umweltfaktoren sein. Wenn es, pharmakologisch betrachtet, zwei verschiedene Wege sind, dann sind es, würde ich sagen, auch

zwei verschiedene Behandlungswege. Dann sehe ich nicht so richtig, wo die Überschneidung des Anwendungsgebiets von Omalizumab und Mepolizumab liegt.

Herr Dr. Kilian (GSK): Es gibt natürlich auch Patienten, die in der Vergangenheit vielleicht in irgendeiner Weise eine Allergie hatten und trotzdem eine starke eosinophile Entzündung aufweisen. Bei der Signalkaskade spielt im allergischen Signalweg auch das Interleukin-5, also der Angriffspunkt von Mepolizumab, eine Rolle. Sprich: Bei diesen Patienten könnte es sein, dass Mepolizumab Wirkung zeigt. Ich sage extra: „könnte“, weil es dazu noch keine Untersuchung gibt. Wir wollten auch nicht für die Patientenpopulation des Overlaps Ergebnisse zeigen, sondern für die Patienten mit einer eosinophilen Entzündung, die nicht auf eine allergische Komponente zurückzuführen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Haben andere Stellungnehmer das Bedürfnis, etwas vorzutragen? – Sehe ich nicht. Damit wir die Dinge im Protokoll richtig abbilden, stelle ich nur noch fest: Wir haben es eben nachgeprüft: Keine Fachgesellschaft hat sich an uns gewandt, auch nicht verspätet, um eine Stellungnahme abzugeben. Deshalb wurde auch keine Fachgesellschaft, die sich gemeldet hätte, fristgerecht oder verspätet in irgendeiner Form mit ihrer Stellungnahme nicht zur Kenntnis genommen. Ein Prüfarzt hat mit einwöchiger Verspätung ohne Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme bei der Geschäftsstelle angerufen und hat gesagt: Ich habe dazu auch noch etwas zu sagen und wäre dann ganz froh, wenn ich noch am Anhörungstermin teilnehmen könnte. – Der hat also nicht einmal ein Blatt beschriebenes Papier eingereicht. Dies nur aus Gründen der Betriebshygiene und der ordnungsgemäßen Darstellung im Protokoll für den Fall, dass wir uns irgendwann einmal auseinandersetzen müssen. – Herr Dr. Welte, bitte.

Herr Dr. Welte (GSK): Dann wollte ich mich dafür entschuldigen. Ich hatte eine andere Information. Es war nur ein Telefonat. Ich konnte es auch nicht nachweisen. Tut mir leid.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Wir können es aber nachweisen. Insofern ist unsere Aktenführung ordnungsgemäß. Dies ist einfach wichtig, damit am Ende nicht irgendwelche Gerüchte in Umlauf kommen, die keine Grundlage haben. – Wer möchte kurz zusammenfassen? – Herr Kilian.

Herr Dr. Kilian (GSK): Vielen Dank. – Herr Professor Hecken und alle Anwesenden, gerne möchte ich die aus unserer Sicht relevanten Punkte noch einmal zusammenfassen. Ich denke, wir konnten im Rahmen dieser Anhörung darlegen, welcher hoher therapeutischer Bedarf bei den Patienten mit schwerem refraktärem Asthma besteht. Wir hoffen, dass wir die Anwesenden auch davon überzeugen konnten, dass es für diese Patienten wirklich eine tolle neue Therapieoption ist, die diesen Patienten in einigen Fällen ihr Leben wirklich wieder zurückgibt. Ich basiere diese Aussage auf einigen Feedbacks, die ich aus dem Markt schon zurückgespielt bekommen habe, von Ärzten, die Patienten schon mit Mepolizumab behandelt haben. Wir sind weiterhin der Überzeugung, dass sich aus der im Dossier und der Stellungnahme dargestellten Evidenz für die IgE-Teilpopulation ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ableiten lässt. Wir sind auch weiterhin der Überzeugung, dass für die Gesamtpopulation ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Mepolizumab vorliegt, der an elf patientenrelevanten Endpunkten, der Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen, gezeigt werden konnte. – Ich danke Ihnen bis hierhin für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank allen, die sich an dieser Diskussion beteiligt haben. Danke, dass Sie da waren. Der guten Ordnung halber sage ich jetzt noch, was ich am Anfang nicht gesagt habe: Wir haben Wortprotokoll geführt. Sie sind alle damit einverstanden, weil Sie auch wissen, dass das entsprechend in der zusammenfassenden Dokumentation erfasst wird.

Die Anhörung ist damit beendet.

Schluss der Anhörung: 12.55 Uhr