

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

## **hier: Wirkstoff Dupilumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 9. April 2018  
von 14.08 Uhr bis 15.15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Herr Goetz  
Frau Sellenthin

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Almirall Hermal GmbH:**

Frau Drechsel  
Frau Dr. Sickold

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Galderma Laboratorium GmbH:**

Herr Dr. Brückner  
Frau Löllgen-Waldheim

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Darowski  
Frau Schlöbe

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Bahr  
Herr Dr. Erdmann

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

Frau Dr. Hacker  
Herr Dr. Stegmeier

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

Frau Dr. Kisser  
Frau Dr. Herrath

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

Frau Böhm  
Herr PD Dr. Jahn  
Frau Dr. Rosenfeld  
Frau Zietze

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH:**

Frau Dr. Beckert  
Herr Dr. Gerke

Angemeldeter Teilnehmer des **Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen (BVDD):**

Herr Dr. von Kiedrowski

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Frau Hein  
Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG):**

Herr Prof. Dr. Augustin

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)**:

Herr Prof. Dr. Werfel

Angemeldeter Teilnehmer vom **Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck (UKSH)**:

Herr Prof. Dr. Thaci

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner



Beginn der Anhörung: 14.08 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, für diejenigen, die jetzt neu anwesend sind, sage ich noch einmal herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel zur Anhörung gemäß § 35a zu Dupilumab zur Behandlung der atopischen Dermatitis, Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Basis sind zum einen das Nutzenbewertungsdossier des pharmazeutischen Unternehmers und zum anderen die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Februar 2018.

Zu dieser Dossierbewertung haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Sanofi-Aventis und zum anderen die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Stellung genommen, weiter die DDG und die DGAKI, ferner Herr Professor Thaci von der Uni Lübeck, dann weitere pharmazeutische Unternehmen, namentlich Medac, Lilly, Galderma GmbH, Almirall Hermal GmbH, AbbVie, Pfizer, Novartis, LEO Pharma und Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Von den Verbänden haben der Berufsverband der Deutschen Dermatologen, dann die Selbsthilfegemeinschaft Haut e. V., der Deutsche Allergie- und Asthmabund e. V., der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Stellung genommen.

Ich muss jetzt für das Protokoll wieder die Anwesenheit feststellen. Für Sanofi müssten zum einen Frau Böhm und zum anderen Herr Dr. Jahn, Frau Dr. Rosenfeld und Frau Zietze hier sein – jawohl. Für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft müsste Herr Professor Augustin da sein – er ist noch da –; Herr Professor Thaci ist auch noch da. Ebenso müsste Herr Dr. von Kiedrowski vom Berufsverband der Deutschen Dermatologen noch da sein – jawohl –, weiter Herr Professor Dr. Werfel von der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie – jawohl. Das müssten die Wissenschaftler sein.

Ferner müssten von AbbVie Herr Goetz und Frau Sellenthin da sein – ja –, dann Frau Drechsel und Frau Dr. Sickold von Almirall – ja –, dann Frau Hein und Herr Dr. Wilken vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie – ja –, weiter Herr Dr. Brückner und Frau Löllgen-Waldheim von Galderma – ja –, dann Frau Darowski und Frau Schlöbe von Lilly – ja. Weiter sind sowohl Herr Bahr als auch Herr Dr. Erdmann von medac noch anwesend, ebenso Frau Dr. Hacker von Novartis, während Herr Dr. Stegmeier immer noch fehlt. – Er hat sich heute krankgemeldet. Anwesend sein müssten ferner Frau Dr. Kisser von Pfizer – ja –, dann Frau Dr. Beckert und Herr Dr. Gerke von Swedish Orphan – ja – sowie Herr Rasch und Herr Werner vom vfa.

Ist jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Wer sind Sie?

(Zuruf)

– Frau Dr. Herrath von Pfizer. Ich hatte von Pfizer nur Frau Kisser. – Okay, dann nehmen wir das noch auf. – Danke schön.

Wie gesagt, Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Februar 2018. Wir führen wie üblich wieder Wortprotokoll; deshalb bitte ich Sie, jeweils Namen und entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft zu nennen sowie das Mikrofon einzuschalten, bevor Sie das Wort ergreifen.

Wir werden dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, zunächst einführend aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung darzutun. Zwei, drei Punkte würden uns interessieren, so zum einen, ob es gerechtfertigt ist, Patienten mit systemischen Glukokortikoiden sowie Ciclosporin dauerhaft zu behandeln, zum anderen, wie Sie den proaktiven Therapieansatz und dessen regelhafte Anwendung in der Versorgung einschätzen. Welchen Stellenwert hat er in Abgrenzung zu einem reaktiven Therapieansatz? Weiter nenne ich die übliche Frage, die wir immer diskutie-

ren – da weiß man auch schon, was dazu zu Protokoll erklärt werden wird; aber wir müssen es immer wieder abfragen –: Welchen Stellenwert haben EASI 75/90 sowie SCORAD 75/90 neben EASI 100 und SCORAD 100, sollten diese Operationalisierungen berücksichtigt werden? Das, was dazu gesagt worden ist, füllt ja schon Bände. Dann sollte noch die Fragestellung angesprochen werden, welche Kriterien für Patienten herangezogen werden sollten, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Das sind aber nur zwei, drei Punkte, die auf alle Fälle diskutiert werden sollten.

Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer mit der Einführung beginnen? – Frau Rosenfeld, bitte.

**Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für Ihre einleitenden Worte und für die Gelegenheit, mit Ihnen jetzt über die Nutzenbewertung zu Dupilumab in der Indikation atopische Dermatitis sprechen zu können.

Bevor ich auf das Produkt eingehe, würde ich gerne meine Kollegen vorstellen. Herr Privatdozent Dr. Jahn ist Dermatologe und verantwortlich für die Medizin, Frau Zietze war federführend verantwortlich für die Erstellung des Dossiers, Frau Böhm hat die biostatistischen Analysen maßgeblich begleitet, und ich selbst bin Ärztin und leite den Bereich Value und Access und Evidenzbasierte Medizin.

Wir sprechen heute über Dupilumab, Handelsname Dupixent. Hierbei handelt es sich um einen vollständig humanen monoklonalen Antikörper, der gezielt die Signaltransduktion von Interleukin-4 und IL-13 hemmt. Dupilumab wird zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei erwachsenen Patienten angewendet, die für eine Systemtherapie infrage kommen. Die atopische Dermatitis oder Neurodermitis, wie sie im deutschen Sprachgebrauch auch genannt wird, ist eine chronisch rezidivierende entzündliche Hauterkrankung. Die Erkrankung ist durch gerötete, nässende und stark juckende Läsionen und eine gestörte Barrierefunktion der Haut charakterisiert. Der von vielen Patienten als unerträglich beschriebene Juckreiz ist ein Leitsymptom der atopischen Dermatitis und beeinträchtigt die Lebensqualität der Patienten stark.

Die Erkrankung wird, einem Stufenschema folgend, zunächst mit lokal angewendeten topischen Glukokortikosteroiden oder Calcineurin-Inhibitoren behandelt. In schweren Fällen, in denen die Erkrankung mit lokalen Therapien nicht mehr adäquat kontrolliert werden kann, standen bisher nur unspezifische systemische Immunsuppressiva wie orale Kortikosteroide oder Ciclosporin zur Verfügung. Aufgrund des ausgeprägten Nebenwirkungsprofils können diese systemischen Behandlungsoptionen gemäß Leitlinien nur zeitlich befristet eingesetzt werden. Für die schwer betroffenen Patienten, die einen hohen, bislang ungedeckten medizinischen Bedarf aufweisen und die überdies zum Teil mit belastenden Off-Label-Therapien behandelt werden, stellt Dupilumab einen erheblichen Fortschritt im Therapiespektrum dar.

Wir haben positiv zur Kenntnis genommen, dass das IQWiG für Dupilumab einen Zusatznutzen ausgesprochen hat und insbesondere im Bereich der Lebensqualität einen erheblichen Zusatznutzen sieht. Wir begrüßen diese Einschätzung, möchten jedoch weitergehende Aspekte thematisieren, bei denen wir eine klare Gegenposition zum IQWiG einnehmen. Dies bezieht sich insbesondere auf zwei Punkte, nämlich erstens die Kritik an der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der CHRONOS-Studie und zweitens die fehlende Anerkennung der Patientenrelevanz der etablierten Studienendpunkte. Auf beide Punkte möchte ich nun gerne kurz eingehen.

Die Kritik des IQWiG an der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie innerhalb der CHRONOS-Studie bezieht sich auf den Kontrollarm und dabei im Wesentlichen auf Patienten, die ein weitgehend läsionsfreies Hautbild erreicht hatten, also Patienten mit einem IGA 0 bis 1. Bei diesen Patienten wäre laut IQWiG eine proaktive Weiterbehandlung mit Topika angezeigt gewesen. Gemäß

Studienprotokoll sei jedoch die Gabe topischer Therapien nach Abklingen der Hautläsionen sukzessive beendet worden.

In diesem Zusammenhang möchten wir folgende Argumente anführen. Erstens. Die topischen Therapien wurden im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulassungskonform eingesetzt. So ist die empfohlene Behandlungsdauer in den Fachinformationen zu den topischen Kortikosteroiden zeitlich begrenzt bzw. eine Weiterführung der Therapie nach Abklingen der Symptomatik nicht vorgesehen. – Zweitens. Bei Tacrolimus sah das Studienprotokoll im Einklang mit regulatorischen Vorgaben dagegen die Option einer andauernden Behandlung vor. – Drittens. Wir stimmen der Einschätzung des IQWiG zu, dass diese kleine Gruppe an Patienten die Gesamtaussage zum Zusatznutzen der Studie keineswegs infrage stellt.

Insgesamt vertreten wir die Position, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in der CHRONOS-Studie korrekt und zulassungskonform eingesetzt wurde und dass somit durchaus eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf dieser Basis möglich ist.

Nun zur Anerkennung der Studienendpunkte: Das IQWiG sieht unter anderem einen quantifizierbaren erheblichen Zusatznutzen im Bereich der Lebensqualität, gemessen anhand des DLQI, und einen quantifizierbaren beträchtlichen Zusatznutzen in Bezug auf das Leitsymptom der atopischen Dermatitis, den Juckreiz. Demgegenüber berücksichtigt das IQWiG die Instrumente EASI und SCORAD nicht. Sanofi ist jedoch der Meinung, dass beide Scores als patientenrelevante Endpunkte in die Nutzenbewertung aufgenommen werden sollten. Beide Scores spielen bei der klinischen Einordnung und Verlaufsbeobachtung der atopischen Dermatitis eine zentrale Rolle. Sie werden uneingeschränkt und prominent in allen Leitlinien und auch von den regulatorischen Behörden verwendet.

Dementsprechend wurde der EASI als koprimärer Endpunkt in der CHRONOS-Studie abgebildet, und sowohl EASI als auch SCORAD zeigten konsistent statistisch signifikante Ergebnisse. Dabei bilden die Scores im Rahmen von CHRONOS jeweils die Verbesserung der Ausprägung der Erkrankung ab. Das heißt, ein EASI 75 bedeutet eine 75-prozentige Verbesserung gegenüber dem Zustand bei Studienbeginn. So erreichten circa drei Viertel der Patienten in der CHRONOS-Studie im Dupilumab-Arm einen EASI 75 gegenüber nur der Hälfte im Kontrollarm. Beim EASI 90 war die Diskrepanz zwischen Dupilumab-Arm und Kontrollarm sogar noch ausgeprägter. Hier erreichten unter Dupilumab etwa 60 Prozent diesen Wert, während es in der Vergleichsgruppe nur halb so viele Patienten waren. Eine hundertprozentige Verbesserung, wie vom IQWiG empfohlen, war im Statistischen Analyseplan nicht vordefiniert und ist aus medizinischer Sicht wenig realistisch, da sich viele Krankheitssymptome, beispielsweise die Lichenifikation, nicht innerhalb eines Studienzeitraums von einem Jahr zurückbilden können.

Darüber hinaus zeigten sich in der CHRONOS-Studie sowohl für den SCORAD als auch für den EASI Verbesserungen, die deutlich über den publizierten MCID-Werten lagen, das heißt, den minimalen für Patienten und Arzt klinisch bedeutsamen Unterschieden. Dies haben wir ausführlich in der Stellungnahme dargestellt. Auf weitere relevante Endpunkte wie die notwendige Anerkennung des hohen Schweregrades der patientenrelevanten Endpunkte Juckreiz und Schlafstörung haben wir ebenfalls in unserer Stellungnahme verwiesen.

Nun möchte ich zum Schluss kommen. In der Originalpublikation im *Lancet* im Jahr 2016 wird beschrieben, dass es sich bei der CHRONOS-Studie um die erste Langzeitstudie mit einem systemischen Therapeutikum überhaupt in der Indikation atopische Dermatitis handelt. Somit übertrifft die CHRONOS-Studie hinsichtlich ihrer Evidenzgüte vorausgehende Studien und ist daher als Datengrundlage zur Quantifizierung des Zusatznutzens vollumfänglich geeignet. Angesichts der positiven Studieneffekte hinsichtlich der Wirksamkeit und des überschaubaren Nebenwirkungsprofils stellt Du-

pilumab für die betroffenen Patienten einen erheblichen Therapiefortschritt dar, der in der Indikation atopische Dermatitis dringend benötigt wird. – Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit und freue mich auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Erste Frage von mir an die Praktiker: Was auffällt, ist die natürlich auch vom IQWiG adressierte unterschiedliche Therapie in den beiden Armen der Studie. Im Dupilumab-Arm haben wir ja einen proaktiven Therapieansatz – das heißt eben, auch in symptomfreien Phasen hat es eine durchgehende Therapie gegeben –, während dies im Kontrollarm eben nicht der Fall war. Deshalb hatte ich eingangs schon die Frage gestellt, die ich jetzt an die Praktiker richte: Wie sehen Sie das im real existierenden Behandlungsumfeld? Es stellt sich die Frage, was der gemeinhin zugrunde zu legende Standard ist; denn für mich würde das wiederum nahelegen, dass ich sage, okay, ich mache das im Vergleichsarm genauso, wie ich es hier im Interventionsarm mache, und dann brauche ich am Ende nicht darüber zu diskutieren, ob ich möglicherweise der Vergleichsgruppe eine Therapieoption oder eine Weitertherapie vorenthalten habe. Welche Positionen gibt es dazu? – Wer möchte? – Herr Augustin.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Wir sehen in der unterschiedlichen Handhabung keinen Widerspruch dazu, wie wir in praxi verfahren; denn die sogenannte proaktive Therapie der topischen Glukokortikosteroide ist keinesfalls ein Standard, schon gar nicht bei dem hohen Schweregrad und dem großen Flächenbefall, um den es sich hier handelt. Auch die Leitlinie, die hier zitiert wurde, die als Erstautor Herr Professor Werfel, der neben mir sitzt, verfasst hat und an der wir teilnahmen, sieht nicht vor, dass obligat eine proaktive Therapie gemacht werden muss; vielmehr kann sie im Einzelfall durchgeführt werden, vor allem bei kleinerflächigen Läsionen. Auch die Studienlage dazu ist nicht so stark, dass wir hier fordern müssten, eine proaktive Therapie zu machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, gut, dass man es nicht fordern müsste, wäre für mich ja noch nachvollziehbar. Für mich ist nur die Frage: Wieso fordere ich es in einem Studienarm, während ich in dem anderen Studienarm sage, das brauchen wir nicht? Das ist eben die spannende Frage. – Vor diesem Hintergrund vielleicht Herr Professor Werfel.

**Herr Prof. Dr. Werfel (DGAKI):** Eine proaktive Therapie, so wie sie leitliniengerecht empfohlen wird, ist in der Studie überhaupt nicht durchgeführt worden. Das ist eine zweimal pro Woche angewandte topische Therapie mit Kortikosteroiden an denjenigen Stellen, an denen die Läsionen bereits abgeheilt sind, oder mit topischen Calcineurin-Inhibitoren. Das ist eine Empfehlung aus der deutschen Leitlinie und auch aus der europäischen Leitlinie, die aber – das wurde bereits vorgetragen – jenseits der Zulassung ist. Das ist sozusagen eine leitliniengerechte Empfehlung, die hier in diesem Falle aber so in dieser Form überhaupt nicht durchgeführt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Dazu vielleicht zur Ergänzung Folgendes, weil auch in den Stellungnahmen teilweise beschrieben worden ist, dass wir eine nicht zulassungskonforme Anwendung gefordert hätten: In der Beschreibung in unserer Dossierbewertung steht nicht, dass durchgehend Kortikosteroide lokal oder topisch gegeben werden sollen.

Vielmehr haben wir beschrieben – das kann sich selbstverständlich im Rahmen der Zulassung für die topischen Kortikosteroide bewegen –, dass nach Abheilen der Läsion eben nicht mit der topischen Kortikosteroidtherapie aufgehört werden soll, sondern, so das denn die Zulassung für die Kortikosteroide erlaubt – da gibt es durchaus unterschiedliche Zulassungen; teilweise gibt es diese Möglich-

keit –, eine weitere Behandlung, dann aber begrenzt auf einen Maximalzeitraum, tatsächlich durchzuführen, dies in der Studie zu ermöglichen. Also, der Punkt unsererseits ist nicht, eine nicht zulassungskonforme Behandlung durchzuführen, sondern die zulassungskonformen Möglichkeiten der topischen Kortikosteroide auszunutzen. Das ist in dieser Studie nicht der Fall. Insbesondere ist es so, dass ein Absetzen dieser Kortikosteroide schon dann möglich war, wenn die Läsionen fast vollständig abgeheilt waren, während die Zulassung ja darauf hinausgeht, dass es vollständig abgeheilt sein soll. Es gibt da also verschiedene Punkte.

Ich denke, ohne dass ich die Diskussion beenden will – das ist ohnehin nicht meine Rolle –, dass dieser Punkt gar nicht so groß ist. Ich glaube, dass in der Studie andere Punkte enthalten sind, die relativ groß sind; denn wir haben ja auch geschrieben, dass aus unserer Sicht diese Studie trotzdem relevant ist. Man muss sich dann fragen, weil das eben auch nur 16 oder 17 Prozent der Patienten insgesamt betrifft, welches Ausmaß der Effekt hat, den man dadurch möglicherweise beeinflusst. Wir denken nicht, dass man aus einer solchen Studiensituation grundsätzlich keinen Effekt von Dupilumab ableiten würde; vielmehr ist der Effekt von Dupilumab vorhanden, und er ist auch deutlich. Aber er ist eben durch diese Art der Begrenzung beeinflusst, die auch gemäß Zulassung so nicht nötig gewesen wäre. Das ist unser Punkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Werfel.

**Herr Prof. Dr. Werfel (DGAKI):** Vielleicht nur noch ergänzend dazu: So, wie die Studie vom Protokoll her aufgebaut war, spiegelt sie aber doch die Versorgungsrealität wider. Das ist das, was in der Versorgung allgemein gemacht wird, dass Läsionen, wenn sie nahezu komplett abgeheilt sind, in der Regel nicht mehr mit topischen Kortikosteroiden behandelt werden, wenngleich wir in der Leitlinie sagen, okay, es wäre besser, zweimal pro Woche weiterzumachen, um eine subklinische oder gerade noch sichtbare Entzündung weiter zu behandeln. Aber in der Versorgung findet das bei dem Gros der Patienten nicht statt. Insofern spiegelt das Studienprotokoll die Versorgungsrealität wider.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Vielleicht dann für mich zur Zusammenfassung: Damit haben wir im Grunde genommen drei Situationen. Die eine Situation ist das, was in der Leitlinie beschrieben ist, das nach meiner Interpretation, wenn ich die Leitlinie sehe, auch noch einmal über die Zulassung hinausgeht; so haben Sie es eben auch beschrieben. Wir haben außerdem eine Situation zur Vorgehensweise, die in der Studie angewandt worden ist und von der Sie sagen, die findet in der Regel in der Versorgung so statt – das nehmen wir jetzt einmal so hin –, die innerhalb der Zulassung ist; aber die Zulassung würde noch etwas dazwischen erlauben. Das ist der Punkt, auf den wir eingegangen sind. Wir haben also zwischen dem, was in der Studie gemacht worden ist, und dem, was in der Leitlinie als Empfehlung beschrieben ist, auch noch zulassungskonforme Möglichkeiten, die in der Studie so nicht ausgeschöpft worden sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Thaci, bitte.

**Herr Prof. Dr. Thaci (UKSH):** Ich war der Erstautor der proaktiven Therapie vor zehn Jahren. Wir haben die Therapie mit topischen Calcineurin-Inhibitoren damals mit dem Grund designt, diejenigen Stellen, die eigentlich therapierefraktär sind und an denen es häufig zu einer wiederkehrenden Symptomatik kommt, prophylaktisch oder proaktiv zweimal pro Woche zu behandeln. Dazu muss man aber wissen, an welchen Stellen die Symptomatik wiederkehrt. Hier, bei dieser Population, sind durchschnittlich 50 Prozent der Körperoberfläche betroffen. Wenn wir das zweimal die Woche machen

würden, bedeutete das, dass wir die Hälfte des Körpers damit eincremen würden. Das würde von dem Design – ich war auch an der Designer-Studie beteiligt – auch nicht dem ursprünglichen Ansatz bei der proaktiven Therapie entsprechen. Selbstverständlich war es der Freiheit des Arztes überlassen, dass er dann, wenn er der Meinung ist, so etwas einsetzen zu können, es auch einsetzen kann. Aber es war nicht fest vorgeschrieben, und ich glaube, das war kein Nachteil, sondern das war ein Vorteil. Sie sollten noch einmal schauen: Bei topischen Kortikosteroiden ist ein Einsatz über 30 Prozent nicht unbedingt etwas, was wir im Alltag machen würden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser, dann Herr Dr. von Kiedrowski.

**Herr Dr. Kaiser:** Ja, das kann ich völlig nachvollziehen. Es ist ja auch nicht die Forderung, auch nicht unsere Forderung, dass insgesamt dann auf allen Arealen diese proaktive Therapie gemacht werden sollte. Aber sind denn nicht Situationen vorstellbar – die Patienten kommen ja nicht therapienaiv in diese Studie –, in denen aufgrund des bisherigen Krankheitsverlaufes und der Anamnese mit den Patienten eben besonders anfällige Stellen bekannt sind, die auch schon im Vorfeld behandelt worden sind, sodass man eben eine topische Therapie, auch eine proaktive Fortsetzung der proaktiven Therapie, dann vielleicht auf bestimmte, besonders anfällige Stellen beziehen würde? Das heißt ja nicht, dass man sofort immer 50 Prozent topisch behandeln muss. Das ist ja der Vorteil der topischen Therapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Thaci.

**Herr Prof. Dr. Thaci (UKSH):** Genau. Ich glaube, das Problem ist folgendes: Wir reden von einer Studie über ein Jahr, wobei die Ärzte verblindet waren; sie wussten nicht, was jemand hat, ob ein Patient Dupilumab bekommt. Die Rescue-Medikation war erlaubt, damit man überhaupt die Möglichkeit hatte, die Patienten gleich zu behandeln. Wenn Sie einfach Placebo bei einem Patienten anwenden, dann wissen Sie nicht, was Sie machen und ob Sie mit Kortikosteroiden übertherapieren. Deswegen war es eigentlich klar definiert, wann man eingreifen soll, damit wir überhaupt die zwei Kollektive voneinander trennen.

Meines Erachtens ist dies das Entscheidende, weil Sie in den doppelblind randomisierten Studien doch einen Effekt von topischen Kortikosteroiden sehen, wenn man es in den doppelblind randomisierten Studien vergleicht. Es ist auch ein Effekt da, und das ist ein positiver Effekt, weil wir an den Langzeitdaten, die wir in Zukunft sehen werden, den Vorteil sehen, wenn man das einfach bei Patienten macht. Ich glaube, das Entscheidende ist: Mit Dupilumab ist es nicht proaktiv. Das ist eine kontinuierliche Therapie; es ist keine proaktive Therapie. Das machen wir bei allen chronisch entzündlichen Erkrankungen, so behandeln wir. Mit Kortikosteroiden können wir das nicht machen, weil sie im Grunde genommen für eine Langzeittherapie – genauso wie Ciclosporin, genauso wie die oralen Kortikosteroide – nicht geeignet sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr von Kiedrowski, dann Frau Rosenfeld oder Frau Zietze und anschließend Herr Lenzen.

**Herr Dr. von Kiedrowski (BVDD):** Ich glaube, dass es tatsächlich in dem Gesamtpatientenkollektiv nur ganz kleine Gruppen sind, die wir auch in der täglichen Praxis für eine proaktive Therapie, die ich persönlich auch eher mit den topischen Calcineurin-Inhibitoren als mit einem Steroid durchführen würde, sehen werden; denn es bedeutet zum einen, dass man tatsächlich kleinflächige Areale mit einer hohen Rezidivquote haben muss. Nur dann macht das kontinuierliche oder das proaktive Anwenden nach einer vermeintlichen Abheilung Sinn.

Zum anderen wird das proaktive Behandeln mit einem Calcineurin-Antagonisten vom Patienten in der Praxis in aller Regel auch eher akzeptiert als die Behandlung mit einem Steroid; denn der Neurodermitiker an sich ist ein Stück weit durch jahrelange Kortisonbehandlung von einer Kortisonphobie geprägt. Die allererste Frage, wenn man etwas verschreibt, lautet, ob das Kortison ist, egal, welche Wirkstärke, egal, welche Applikationsform man überhaupt wählt. Deswegen ist es auch so, dass Sie das nicht so standardisieren können. Wir hatten in dieser Studie insgesamt Patienten, die von der Schwere her eigentlich von vornherein für eine topische Therapie und damit auch für eine proaktive Therapie gar nicht infrage kommen können, weil sie einfach von der Fläche her nicht topisch zu behandeln sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Zietze, dann Herr Lenzen, bitte.

**Frau Zietze (Sanofi):** Ich möchte nur noch einmal darauf hinweisen, dass Ziel der proaktiven Therapie ja auch die Verhinderung von Schüben ist, dies also ein Endpunkt war, der für Dupilumab gar nicht bewertet wurde. Wenn man das heranzieht, was Herr Augustin oder Herr Werfel vorhin zugrunde gelegt hat, die Evidenz, die für diese proaktive Therapie vorliegt, so wurde zum Beispiel der EASI nur in einer Studie überhaupt als anderer Endpunkt gemessen. Es zeigte sich eine Verschlechterung des EASI um 0,5 Punkte in der proaktiven Gruppe und eine Verschlechterung um 3,0 Punkte in der Kontrollgruppe. Das heißt, der Effekt auf die anderen Endpunkte als Schub ist durchaus fraglich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Lenzen.

**Herr Dr. Lenzen:** Herr von Kiedrowski hat gerade aus seiner klinischen Erfahrung dargestellt, dass er, wenn proaktiv, dann mit topischen Calcineurin-Inhibitoren behandeln würde. Das ist ja auch durch die Zulassung abgedeckt. In der Leitlinie Ihrer Fachgesellschaften heißt es eindeutig:

Eine zeitlich begrenzte Intervalltherapie mit topischen Calcineurininhibitoren über die Phase der Abheilung hinaus wird empfohlen.

Frau Rosenfeld, Sie haben eben gesagt, dass die Studienärzte in der Studie die Möglichkeit hatten, auch proaktiv mit topischen Calcineurin-Inhibitoren zu behandeln. Wie viele der Patienten, die dafür infrage kamen, bekamen denn diese Therapie?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer hat die Zahlen? – Niemand?

(Frau Böhm [Sanofi]: Ich würde es heraussuchen!)

– Ja, gut; dann suchen wir.

(Herr Dr. Lenzen: Vielleicht können Sie es sonst nachreichen!)

Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich kann jetzt nicht die Zahlen nachreichen. Ich möchte nur zu dem Punkt etwas sagen, den Sie eben erwähnt haben, dass eigentlich die Studie, wie sie durchgeführt worden ist, Patienten eingeschlossen hat, für die dieser topische Therapieansatz gar nicht so infrage kommt. Ehrlich gesagt, stellt das natürlich die Eignung der Studie infrage. Was heißt das denn? Welche Therapie hätten diese Patienten denn dann bekommen sollen, wenn die Therapie in der Studie hier in der Vergleichsgruppe auf eine topische Therapie beschränkt worden ist? Ist das dann eine Unterbehandlung? Haben sie andere Therapieoptionen gehabt? Das ist die unmittelbare Konsequenz aus Ihrer Aussage: Eigentlich ist die topische Therapie für dieses Patientenkollektiv gar nicht das Richtige.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zunächst Frau Zietze, dann Herr Augustin.

**Frau Zietze (Sanofi):** Ich möchte darauf eingehen. Es war ja für alle Patienten die topische Hintergrundtherapie mit mittelstarken topischen Kortikosteroiden vorgesehen. Die Patienten konnten diese individuell anpassen. Sie konnten sie eskalieren, sie konnten sie bei Besserung der Läsionen aber auch heruntertitrieren. Das heißt, die Patienten hatten die Möglichkeit, Rescue-Therapien zu erhalten, höher potente topische Kortikosteroide oder eben dann systemische Therapien, wenn die Symptomatik dies erforderte. Sie hatten auch zu jeder Zeit die Möglichkeit, das zu bekommen. Im Vergleichsarm der Studie erhielten im Laufe der Zeit 17 Prozent der Patienten systemische Steroide und circa 5 Prozent Ciclosporin.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Vielleicht nur zur Ergänzung: Ich teile auch nicht die Einschätzung, dass die Studie nicht relevant ist. Worauf ich hinweisen wollte, ist Folgendes. Wenn man sagt, dass dieses Kollektiv für eine topische Therapie nicht geeignet ist, dann muss man sich über die Relevanz der Studie Gedanken machen. Ich teile das, wie gesagt, nicht. Nur kann man das Argument auf der einen Seite nicht so gestalten und dann auf der anderen Seite die Folgen des Arguments nicht beachten.

(Frau Dr. Rosenfeld [Sanofi]: Darf ich an dieser Stelle vielleicht noch einmal direkt darauf eingehen?)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Rosenfeld, Herr Augustin, Herr Lenzen.

**Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi):** Können Sie noch einmal die letzte Frage nennen? Ich habe jetzt gerade den Faden verloren, weil ich so darauf fixiert war zu antworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wenn Sie die Antwort haben, dann brauchen Sie die Frage ja nicht mehr zu wissen. – Herr Kaiser, stellen Sie sie noch einmal.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich weiß nicht, welche Frage Sie jetzt meinen, weil eine davon nicht von mir kam.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die letzte war, sie müsse sich schon entscheiden, ob sie so oder so argumentiere.

**Herr Dr. Kaiser:** Genau. – Das kommt ja nicht von Ihnen. Aber wenn man das Argument benutzt, wir müssten hier gar nicht lange über die topische Therapie reden, wie sie in der Studie umgesetzt worden ist, weil diese Patienten gar nicht für eine topische Therapie infrage gekommen seien, dann stellt man die Eignung der Studie infrage.

(Frau Dr. Rosenfeld [Sanofi]: Ja!)

Das würde ich nicht machen. Ich glaube, dass es durchaus berechtigt ist, so wie das hier gelaufen ist und wie die Studie und ihr Einschluss waren, dass das eine sachgerechte Therapie war. Ich wollte nur darauf hinweisen: Diese Argumente beißen sich.

**Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi):** Dazu wollte ich einfach noch sagen, dass es ja um eine fluktuierende Erkrankung und eine saisonale Erkrankung geht. Da halte ich es für ganz wichtig, dem auch Rechnung zu tragen und nicht einfach durchgehend weiterzubehandeln. – Das war die Antwort auf Ihren Einwand.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Deshalb hatte ich ja auch in der Eingangsbemerkung gefragt: Ist es gerechtfertigt, hier eben dauerhaft zu behandeln? Wir hatten ja noch andere Therapieoptionen, und das war einfach der Punkt. – Jetzt haben wir aber noch die Wissenschaft, die jetzt auch noch

ganz erregt ist. Da fangen wir jetzt alphabetisch an, ganz vorn im Alphabet – Herr Augustin –, dann gehen wir zum Schluss, zu Herrn Werfel, und anschließend kommen Herr Thaci und dann Herr Lenzen.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Noch einmal direkt zu dem Thema, das eben anklang: Wir haben hier bei Neurodermitis eine ganz andere Situation als bei Psoriasis, bei der wir schon lange nicht mehr die Versorgung kennen, ohne dass ein Wirkstoff in der Versorgung wäre, der hier für unsere Patienten hinreichend wäre. Vielmehr behelfen wir uns bei der mittelschweren bis schweren Neurodermitis entweder mit nur kurz einsetzbaren Systemtherapeutika oder mit einer topischen Therapie mit all ihren Grenzen.

Auf die Frage, was denn in dieser Situation überhaupt eine geeignete zVT ist, kann man nur sagen: Das, was man gerne als Vergleich hätte, gibt es noch nicht. In dieser Situation ist mit dem vorliegenden Design das gemacht worden, was am versorgungsnächsten ist und was angesichts dieser hohen Dynamik von Auf und Ab der Erkrankung auch durchaus adäquat ist. Wir würden mit anderem genauso an Grenzen stoßen und akzeptieren das Design, so wie es ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Werfel.

**Herr Prof. Dr. Werfel (DGAKI):** Gut, das geht jetzt ein bisschen in die gleiche Richtung. Die systemische zweckmäßige Vergleichstherapie wäre ja Ciclosporin. Wenn Sie das über ein Jahr gäben, dann wären Sie außerhalb der Zulassung; das ist als Intervalltherapie zugelassen. Also, es gibt wirklich keine zweckmäßige Vergleichstherapie in Form einer Systemtherapie. Initial ist auch bei der schweren Neurodermitis mit einem hohen Schweregrad-Score EASI oder SCORAD zu rechtfertigen, mit topischen Kortikosteroiden zu behandeln, weil man ja nicht weiß, wie es weitergeht. Das wird ja in der Praxis gemacht. Wenn Sie einen Schub mit einer solchen topischen Therapie kupieren können, ist alles gut; wenn das nicht gelingt, dann muss man sich überlegen, wie man weitermacht. Insofern waren diese Patienten natürlich geeignet, sie so einzuschließen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Thaci.

**Herr Prof. Dr. Thaci (UKSH):** Ich glaube, jetzt können Sie nachvollziehen, wie es uns im Praxisalltag geht, dass wir eigentlich nichts haben, was wir im Praxisalltag anwenden können. Ich glaube, wenn Sie die Daten von CAFE sehen, die Sie nicht berücksichtigt haben, können Sie einfach nachvollziehen, warum wir damit kämpfen, jemanden einfach unbehandelt zu lassen, und dass wir maximal für drei bis vier Monate verantworten können – Das ist eine chronische Erkrankung, die so enorm schwierig zu behandeln ist, warum wir für Patienten, die nicht geeignet sind und die auf die Ciclosporin-Therapie nicht angesprochen haben, das CAFE-Design gesucht haben, um auch bei diesem Patientengut genau solche Ergebnisse erzielen zu können. Wenn Sie sich die Daten anschauen, so erkennen Sie da keinen Unterschied, ob sie vorbehandelt waren oder nicht vorbehandelt waren. Die Unterschiede sind minimal, und das ist für uns auch extrem praxisrelevant.

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

**Herr Dr. Lenzen:** Ich würde trotzdem gerne noch einmal auf die Frage von Herrn Kaiser eingehen, ob Sie überhaupt die richtigen Patienten in die Studie eingeschlossen haben. Die EMA führt im EPAR aus, dass sie in einem Scientific Advice zu einem aktiven Komparator geraten habe. Jetzt haben Sie letztlich Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen und die ja auch relativ schwer

betroffen sind – Frau Rosenfeld führte das am Anfang aus –, die Sie aber nur topisch behandeln. Warum wurde kein aktiver Komparator verwendet? Sind dazu vielleicht noch Studien geplant?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? Wer möchte? – Wer muss?

(Heiterkeit)

Es wäre ganz hübsch, wenn jemand die Frage beantworten würde.

**Herr PD Dr. Jahn (Sanofi):** Ich schlage jetzt nicht den EPAR auf, aber soweit ich ihn verstanden habe, sieht die EMA die Verwendung des Ciclosporins als aktiven Komparator – mir ist kein anderer bekannt – als kritisch an. Die Durchführung einer Head-to-Head-Untersuchung mit Ciclosporin A erschließt sich aus Studiendesigngründen nach unserer Meinung nicht, da wir es mit einer begrenzten Therapie, einer Rate adjusted Therapie und einer mit hohen Nebenwirkungen belasteten Therapie, zu tun haben. – Vielleicht finden wir die Textstelle ja noch; anderenfalls können wir sie nachreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Lenzen.

**Herr Dr. Lenzen:** Direkt dazu. – Ich schaue auch gleich noch einmal nach; dann sage ich Ihnen die Seite, wo das steht.

Aber die EMA begründet das jetzt eigentlich nicht mit medizinischen Gründen, sondern führt in der Begründung aus, dass das tatsächliche Studiendesign technische Gründe hätte, was die Versuchspersonenzahl angeht, was ja, anders formuliert, heißt, dass dann der Effekt im Vergleich zu einem Placebo-Design viel kleiner wäre, wenn man einen aktiven Komparator hätte, und das ist soweit auch ganz logisch nachvollziehbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel, bitte. – Wir warten auch noch, was kommt, Herr Lenzen.

**Frau Bickel:** Ergänzend stelle ich die Frage an die Kliniker: Was kann man denn in der Praxis wirklich machen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, das ist der Punkt.

**Frau Bickel:** Ciclosporin ist wohl nicht wirklich geeignet. Was würden Sie denn als Eskalationstherapie empfehlen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir hatten ja eben die Frage gestellt, und sie haben wir, glaube ich, schon zwei- bis dreimal beantwortet: Was ist für eine dauerhafte Anwendung zugelassen? Da habe ich jetzt mittlerweile mitgenommen und habe es mir auch aufgeschrieben, dass man sagt, beim Ciclosporin maximal ein Jahr.

(Zuruf von der KBV: Aber kumuliert!)

– Ja, klar, natürlich, über alles. Eben habe ich auch die Zahl gehört: Wir hatten 17 Prozent, die mit OCS darin waren, dann 15 Prozent mit Ciclosporin. Deshalb ist die Frage: Was wäre denn die Alternative? Das ist für mich der Punkt. – Herr Augustin.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Wir haben es ja schon gesagt: Wir sehen in der Versorgung dieses Patientensegmentes keine Alternative, die praktikabel ist, und wurschteln uns bisher in der Versorgung so durch. Ciclosporin ist es nicht, und es gibt da verschiedene Cut-Offs, was die Therapiedauer angeht. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat einmal sechs Monate definiert.

Aber wegen des toxischen Potenzials und einer ganzen Reihe von weiteren bestehenden Nachteilen setzen es die wenigsten überhaupt ein. Insofern ist das nicht die Alternative in einem Studiendesign, wie es vielleicht von der EMA gefordert wäre.

**Herr Prof. Dr. Werfel (DGAKI):** Ich hatte Ihre Frage so verstanden, dass Sie uns nach der aktuellen Versorgungsrealität fragen, und da arbeiten wir außerhalb der Zulassung. Weil wir nichts anderes haben, arbeiten wir mit Kurzzeitkortikosteroiden systemisch – Kurzzeit heißt bis zu drei Wochen, nicht länger –, wegen des ungünstigen Nutzen-Nebenwirkungs-Quotienten. Dann steigen wir bei erwachsenen Patienten auf Immunsuppressiva um, Ciclosporin als zugelassene Substanz mit vielen Nebenwirkungen, die dann häufig wieder abgesetzt werden muss, oder dann off-label auf MTX, auf MMF oder auf Azathioprin. Aber das ist alles Off-Label.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel oder Herr Lenzen; das ist mir egal.

**Herr Dr. Lenzen:** Nummer eins: Auf Seite 95 im EPAR können Sie es noch einmal nachlesen. Mein Kollege hat jetzt gerade noch einmal nachgeschaut: Ciclosporin ist doch bis zu einer Behandlungsdauer von einem Jahr zugelassen. Also verstehe ich jetzt noch nicht so richtig, warum es sich außerhalb des Zulassungsrahmens bewegen sollte.

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

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Zugelassen heißt ja nicht, dass es so empfohlen wird. Es gibt eine viel zu großen Anzahl von Patienten, bei denen wir es gar nicht oder deutlich kürzer einsetzen. Diese Sechsmonatsdauer ist an verschiedenen Stellen von Organen der deutschen Ärzteschaft auch so formuliert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Vielleicht können die Kliniker das auch noch einmal bestätigen. Ich habe das immer so verstanden, dass es eben auch um eine kumulierte Dosis geht, weil die Toxizität erreicht wird, weil man das schon einmal bekommen hat, und man kann es nicht länger als maximal 1 Jahr nehmen.

**Herr Prof. Dr. Thaci (UKSH):** Ich glaube, bei Ciclosporin A ist das nicht der Fall. Bei Methotrexat war es früher einmal so, ist es aber jetzt nicht mehr.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das heißt, man kann es nach sechs Wochen Therapiepause oder einem halben Jahr wieder volle Kanne geben?

**Herr Prof. Dr. Thaci (UKSH):** Ich glaube, das Problem bei Ciclosporin A ist, dass wir deutlich höhere Dosen als in anderen Indikationen brauchen. Wir fangen in der Regel mit der doppelten Dosis an, und dadurch ist auch das Risiko von Nebenwirkungen deutlich höher als zum Beispiel bei Psoriasis. Das ist auch der Grund. Es wird eine Intervention von drei bis sechs Monaten empfohlen, und das ist das, was wir auch benötigen; denn überlegen Sie einmal: Wir behandeln, nach sechs Monaten lässt die Wirkung nach, und dann haben wir nichts mehr in der Hand.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Aber das Ciclosporin ist ja bekanntlich nierentoxisch. Regeneriert sich denn die Niere dann wieder, wenn man sie einmal geschädigt hat? Da ist ja die Frage, ob man es dann überhaupt noch irgendwann einsetzen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Rosenfeld.

**Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi):** Genau. – Ich würde die Frage gerne zusammen mit Frau Zietze beantworten. Aber zunächst zur Nierentoxizität: Es ist einfach so, dass dies eine Langzeitnebenwirkung ist. In denjenigen Indikationen, in denen Ciclosporin üblicherweise eben auch sonst noch angewendet wird, nämlich bei der Organtransplantation, haben die betreffenden Patienten natürlich ein ganz anderes Grundproblem; da gibt es vielleicht auch keine andere Möglichkeit. Aber bei der atopischen Dermatitis muss man schon überlegen, ob man eine solche Nebenwirkung, also eine Niereninsuffizienz, in Kauf nimmt. – Frau Zietze würde jetzt noch einmal auf den eben zitierten EPAR eingehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, Frau Zietze.

**Frau Zietze (Sanofi):** Hinsichtlich des EPAR ist es durchaus so, dass im Vorfeld mit der EMA diskutiert wurde, ob es einen aktiven Vergleich geben sollte. Die EMA hat gesagt, das wäre sicherlich wünschenswert, aber halt auch anerkannt, dass es hinsichtlich des Studiendesigns Begrenzungen gibt, die das eben nicht möglich machen.

Ich weise nur noch einmal auf Folgendes hin, auch im Zusammenhang mit der Anzahl der Patienten, die während der Studie dann Systemtherapien bekommen haben: Man darf nicht außer Acht lassen, wie sie vortherapiert waren. Die Patienten waren ja umfangreich systemisch vortherapiert. Da hatten fast 40 Prozent schon orale Kortikosteroide im letzten Jahr bekommen, fast 30 Prozent waren schon mit Ciclosporin vorbehandelt, 14 bzw. 15 Prozent hatten MTX oder Azathioprin und 11 und 6 Prozent Mycophenolate Mofetil probiert, was ja alles Off-Label-Therapien sind. Das heißt, man hat auf der einen Seite schon einmal einen erheblichen Anteil an Patienten, die bereits Off-Label-Therapien probiert haben. Sie sind also schon am Ende der Fahnenstange; für sie kommen die zugelassenen Alternativen offenbar nicht mehr infrage, und die anderen wurden schon angewendet, wobei es dann eben auch Gründe geben mag, dass genau diese Patienten, die das bereits erhalten, es eben nicht gleich wieder bekommen, sondern auf den höher potenten topischen Kortikosteroiden verbleiben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Lenzen, Herr Kaiser.

**Herr Dr. Lenzen:** Dennoch war es jetzt offensichtlich so, dass Sie Ciclosporin im Rahmen einer patientenindividuell optimierten Therapie komplett ausgeschlossen haben. Hätten da nicht – –

**Frau Zietze (Sanofi):** Entschuldigung, da vielleicht noch einmal zur Klärung des Designs: Wir hatten diese Hintergrundtherapie mit den mittelpotenten topischen Kortikosteroiden, und dann gab es die Möglichkeit, Rescue-Therapie zu erhalten, und zwar entweder, wenn ein Schub stattfand, oder aber, wenn die Symptomatik sich nicht verbessert hat. Der Patient konnte also zusammen mit dem Arzt jederzeit entscheiden, ich brauche etwas Stärkeres, und dann ist man leitlinienkonform über die höher potenten topischen Kortikosteroide zu den höchst potenten und erst dann eben zu den Systemtherapeutika gegangen; aber es war möglich, und die Patienten haben es ja auch bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das waren, um das nur noch einmal anzumerken, die 15 Prozent, die Sie eingangs erwähnt hatten?

**Frau Zietze (Sanofi):** Genau.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Es war eben durchaus möglich, da auch eine aktive Therapie in der Vergleichsgruppe durchzuführen. Herr Thaci, Sie haben eben einen wichtigen Punkt genannt. Sie haben nämlich gesagt: Weil man verhindern wollte, dass in der Kombination mit Dupilumab, also in der Interventionsgruppe, eine Übertherapie stattfindet, musste man das natürlich auf eine gewisse Art und Weise auch begrenzen. Ich denke, da muss man eben – das hat man hier so gemacht – in dem Studiendesign abwägen: Geht man eher in ein offenes Studiendesign, weil man das in einem solchen Design anders steuern kann, oder bleibt man im verblindeten Studiendesign? Damit bestünde die potenzielle Gefahr einer Übertherapie, die sich natürlich auch auf eine potenzielle Kombinationstherapie von systemischen Therapien bezieht, ja nicht nur auf die topischen Kortikosteroide, wenn Sie das insgesamt verblindet haben.

Ich glaube, dass man diese Abwägung bei der vorliegenden Studie getroffen hat. Jetzt kann man überlegen, ob man bei zukünftigen Studien einfach noch einmal darüber nachdenkt, ob man eher in eine Richtung offenes Studiendesign geht, auch wenn mehr Therapiemöglichkeiten bestehen, um das dann in der Vergleichsgruppe tatsächlich mehr oder weniger freizugeben und damit in der Interventionsgruppe keine Übertherapie zu riskieren. Aber ich denke, es ist letztendlich auch durch das verblindete Studiendesign bedingt, dass man hier eine gewisse Beschränkung vornehmen musste.

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

**Frau Bickel:** Wenn es jetzt nichts mehr zur zVT gibt, hätte ich eine andere Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. Ich glaube, wir haben es jetzt hinreichend rauf- und runtergebetet.

**Frau Bickel:** Was uns seitens der Stellungnehmer natürlich brennend interessiert, ist die Frage, wie der Stellenwert des EASI eingeschätzt wird, insbesondere des EASI 75 und 90 Prozent, also nicht nur die 100 Prozent. Kann man das ähnlich vergleichen wie den PASI, oder wie ist da Ihre Einschätzung?

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

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Der EASI-Score hat eine gewisse Analogie zum PASI, den die meisten besser kennen, indem er sowohl den Flächenbefall als auch die Intensität des Betroffenseins der jeweiligen Körperregionen berücksichtigt. Er ist international Standard und hat sich auch in Validierungsstudien als valide erwiesen, ebenso als patientenrelevant. Es gibt eine Reihe von Arbeiten, die wir in der Stellungnahme auch zitiert haben, in denen gezeigt wurde, dass dieser EASI den Patientennutzen widerspiegelt, und zwar nicht nur der EASI 100, sondern auch EASI 75 und 90.

An diesem Punkt haben wir ja auch eingesetzt und gesagt, dass es falsch ist, nur auf EASI 100 zu fokussieren; vielmehr reichen 75 und 90 als patientenrelevante Outcomes. Im Gegenteil, EASI 100 hat den großen Nachteil, dass er unsicherer ist, weil es eine ganze Reihe von residuellen Befunden an der Haut gibt – das klang vorhin schon an –, die sich aus der Morphe der chronischen Neurodermitis ergeben, nämlich eine verbleibende Lichenifizierung, also Vergröberung der Haut, und andere Stigmata, also Merkmale der Neurodermitis, die man gar nicht auf null herunterbringen kann. Insofern ist es sehr ratsam, mit EASI 75 und 90 zu arbeiten, was auch in all den Studien, die wir in ClinicalTrials.gov finden, und ebenso von den regulatorischen Behörden weltweit so gehandhabt wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Könnten Sie dann auch noch etwas zum SCORAD sagen, zu dem anderen Endpunkt, und zu dessen Patientenrelevanz?

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

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Für den SCORAD gilt das Gleiche; nur die Metrik und die Systematik sind andere. Beide, auch der SCORAD, werden in der klinischen Forschung eingesetzt. Es gibt keine internationale Leitlinie, die besagt, nur den einen oder den anderen zu nehmen. Der SCORAD 75 und 90 sind damit ebenfalls patientenrelevant und können gleichermaßen eingesetzt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich würde gern einen Satz aus der Stellungnahme von Sanofi – ich weiß nicht, ob ich ihn direkt zitiere – jedenfalls inhaltlich wiedergeben. Da wird beschrieben, dass das IQWiG die Patientenrelevanz von EASI 75 und 90 ja nicht grundsätzlich infrage stelle. – Genauso ist es. Die Frage ist ja hier: Was ist eigentlich die Datensituation? Haben wir durch die zusätzliche Betrachtung – das ist unser Punkt an dieser Stelle – von EASI 75 und 90 in dieser konkreten Studiensituation relevante Mehrinformationen, ja oder nein? Geht man nämlich zum Beispiel auf den SCORAD 90, ist man sofort bei einem Bodeneffekt, wenige Ereignisse, und hat kein statistisch signifikantes Ergebnis mehr. Daraus macht man natürlich nicht, dass es keinen relevanten Unterschied zwischen den Gruppen gibt.

Das, was wir also haben, ist Folgendes: Wir haben direkt erhobene Symptome, Juckreiz und Schlafstörung, in dieser Studie. Es ist wunderbar, dass das gemacht worden ist. Wir haben, direkt erhoben in einem Kombinationsinstrument, POEM, diese Symptome mit dem äußeren Erscheinungsbild. Es ist wunderbar, dass das so ist. Zusätzlich haben wir weitere Instrumente, die ergänzend dazu auch noch eine Flächenausdehnung betrachten. Die Betrachtung der Korrelation zwischen dem POEM – das ist äußeres Erscheinungsbild plus Symptome Juckreiz und Schlafstörungen – und den Instrumenten EASI und SCORAD zeigt eine schlechte Korrelation. Das ist eine ganz aktuelle Arbeit aus Dezember 2017.

Das heißt, man muss sich in der Situation, wie wir sie hier in der Studie vorfinden, fragen: Wie kann man eigentlich die beste Bewertung mit den hier vorliegenden Ergebnissen vornehmen? Die Ergebnisse zum EASI 75 und 90 sind bei uns in der Dossierbewertung dargestellt, ebenso zum SCORAD. Sie sehen eine Konsistenz der Ergebnisse, Sie sehen den Bodeneffekt bei SCORAD 90; das Hereinnehmen oder Herauslassen ändert an der Gesamtschlussfolgerung überhaupt nichts. – Dies noch zu dem Punkt EASI 75 und EASI 90 zur Einordnung.

Ich habe eine Nachfrage, weil wir ja doch bei Symptomen sind und weil Sie, Frau Rosenfeld, in Ihrer Einleitung gesagt haben, Sie sähen den Endpunkt Juckreiz als schwer an. Das ist in den Stellungnahmen ja auch adressiert worden, dass wir das – gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung gibt es eine Einordnung in schwere und nicht schwere Symptome oder Folgekomplikationen – in nicht schwere Folgekomplikationen bzw. Symptome einsortiert haben. Wir haben das allerdings nicht gemacht – so steht das auch in unserem Bericht –, weil wir denken, das seien keine schweren Symptome, sondern weil sich in Ihrem Dossier keinerlei Aufarbeitung dazu fand, was hier eigentlich Stand der Dinge ist. Das ist eben nicht selbstverständlich; denn Sie haben in Ihrer Studie zusätzlich zu dem NRS-Score für den Juckreiz auch einen kategoriellen Score zum Juckreiz erhoben. Dieser kategorielle Score zeigt eben bei etwa 40 Prozent der Patienten einen schweren Juckreiz und bei 60 Prozent einen milden bis moderaten Juckreiz. Das heißt, es ist nicht selbstverständlich, dass man das den

schweren Symptomen so zuordnet. Also, nicht jeder Juckreiz ist schwer. Zumindest haben Sie in Ihrer Studie eine solche Erhebung gemacht.

Das Problem dieser kategoriellen Skala ist, dass sie zusätzlich den Einfluss der Schlafstörungen einbezogen hat. Jetzt ist also die Frage – wir hätten uns gewünscht, dass da auch eine etwas stärker an den Daten der Studie orientierte Auseinandersetzung in der Stellungnahme mit durchgeführt worden wäre, insbesondere zu den Schlafstörungen –: Welche Informationen haben Sie dazu, ob es sich hier hauptsächlich um schweren oder nicht schweren Juckreiz, beurteilt durch die Patienten, handelt? Da könnte man sich ja zum Beispiel überlegen, dass man an dieser NRS-Skala Validierungsstudien hat, dass ab einem bestimmten Cut-Off ein Juckreiz als schwer oder als nicht schwer eingestuft wird, nur einmal so als Beispiel.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte?

**Frau Böhm (Sanofi):** Vielen Dank für den Hinweis. Wir haben tatsächlich nicht die beiden Scores kombiniert betrachtet oder abgewogen, sondern sind primär auf den NRS gegangen. Das war der, für den wir Responderanalysen und dementsprechend auch die Analysen hatten, die das IQWiG in der Regel bevorzugt betrachtet. Wir haben, basierend auf dem Baseline-Wert für den NRS, wobei wir ganz klar im Median im oberen Drittel der Skala waren, wirklich hergeleitet, dass wir im schwerwiegenderen Teil der Skala waren, und dementsprechend haben wir das Symptom als schwerwiegend bewertet.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich habe dazu zwei Nachfragen, wobei sich eine zunächst einmal auf den Juckreiz bezieht: Wie beurteilen Sie dann die Aussage, dass Sie zu Baseline diesen Wert im Median von etwa 7,6 in der Studie gesehen haben – da sagen Sie, im oberen Drittel –, verglichen damit, dass Sie bei einer direkt kategoriellen Erhebung bei weniger als der Hälfte einen schweren Juckreiz als Aussage der Patienten festgestellt haben? Wie beurteilen Sie das, wie passt das zusammen? Das ist die erste Frage.

Die zweite Frage ist dann: Wenn das Ihr Argument ist, welches Argument haben Sie dann dafür, die Schlafstörungen als schwerwiegend einzustufen, wenn sich der Median da in der Studie unter fünf befindet, also in der unteren Hälfte der Skala, also einfach an den Daten?

**Frau Böhm (Sanofi):** Für die Schlafstörungen haben wir tatsächlich externe Daten verwendet, um die Symptomatik bzw. die Schwere der Symptomatik herzuleiten. Da haben Sie recht, da sind wir nicht von den Daten ausgegangen; da haben wir externe Daten, die wir als valide erachtet haben, herangezogen.

**Herr Dr. Kaiser:** Die erste Frage war noch nicht beantwortet, die nach der Diskrepanz zwischen Ihrer Einschätzung der Messung des Schweregrades anhand des Medians der NRS-Skala im Vergleich dazu, dass Sie in der kategoriellen Skala bei weniger als der Hälfte der Patienten eine Einstufung als schwer haben. Diese Skala müssen Sie als relevant betrachten; denn sie haben Sie ja als Anker für die Ableitung einer MID für die NRS-Skala benutzt. Insofern muss es eine relevante Skala sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Thaci.

**Herr Prof. Dr. Thaci (UKSH):** Ich kann Ihnen das vielleicht aus klinischer Sicht sagen, wie das in den Studien eigentlich passiert: Es ist nicht immer ein schwerster Juckreiz, sondern das wird jeden Tag gemessen. Der Patient berichtet jeden Tag, wie es ihm geht, und dann bildet man einen Durchschnitt. Das heißt, auch wenn ein Patient an einem bestimmten Tag keinen Juckreiz hat, bedeutet dies nicht,

dass er am nächsten Tag nicht den schwersten Juckreiz haben kann. Das ist das Problem bei atopischer Dermatitis, dass es nicht kontinuierliche Beschwerden so wie bei Rheumatoider Arthritis sind, bei der ein Schmerz besteht, der nicht verschwindet, sondern kontinuierlich da ist. Das Problem beim Juckreiz ist bei diesen Patienten, dass sie in der Tat nur durch Zufügen von Schmerzen in der Lage sind, ihn zu kontrollieren. Wenn der Patient sich aufkratzt und den Juckreiz danach misst, dann ist es auf einmal gut. Wenn er daraufhin einfach eine Rescue-Medikation bekommt, dann geht es ihm vorübergehend besser. Deswegen ist die Erhebung solcher Daten extrem schwierig. Auch in den klinischen Studien gibt es viele verschiedene Versuche, dies zu objektivieren; aber es fällt uns wahnsinnig schwer. Beim SCORAD sehen Sie, dass diese drei Tage, über die der durchschnittliche Juckreiz erhoben wird, wobei der Patient sich erinnert – Der NRS ist besser, weil Sie das jeden Tag vom Patienten berichtet bekommen.

Jetzt noch einmal zu EASI, SCORAD und IGA: Alle drei Scores sind unterschiedlich, alle bewerten etwas anderes. Beim SCORAD haben Sie die trockene Haut. Sie werden Sie nicht verändern, sie ist genetisch bedingt und wird immer so bleiben. Deswegen verwenden wir sowohl EASI und SCORAD als auch Investigator's Global Assessment, was in den USA maßgebend ist, damit wir folgende Frage wirklich aus allen verschiedenen Blickwinkeln betrachten: Ist das wirklich ein Nutzen, oder ist es kein Nutzen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Herr Werfel, Herr Augustin, dann wieder Herr Kaiser.

**Herr Prof. Dr. Werfel (DGAKI):** Ich bleibe gleich beim EASI und SCORAD. Sie hatten ja vorgeschlagen, sich stattdessen primär den POEM anzugucken. Das ist der patientenorientierte Score. Ich denke aber, es ist absolut notwendig, in solchen Studien – ich glaube, Herr Augustin hat schon gesagt, dass im Augenblick sehr viele Studien mit neuen Systemtherapeutika bei der atopischen Dermatitis laufen – auch einen investigatorbasierten Score zu verwenden; das ist völlig klar. Wenn Sie sich jetzt diese vielen Psoriasis-Studien angucken und die Analogie dieses EASI-Scores nehmen, dann liegt es auf der Hand, dass es wahrscheinlich ganz gut ist, sich in diesen klinischen Studien primär diesen Score anzugucken, weil er eben die verschiedenen Körperregionen und innerhalb der Körperregionen dann auch noch einmal den Schweregrad betrachtet, sich dies also ganz in Analogie zur Psoriasis anguckt und die Schweregradverbesserung aus den Psoriasis-Studien auf die atopische Dermatitis dann auch etwa übertragbar ist, sodass ich ganz dringend dazu raten würde, den EASI 75 als primären Parameter mit zu berücksichtigen. Das halte ich für ganz naheliegend.

Der SCORAD ist ein bisschen anders konfiguriert. Er hat auch die Ausdehnung des Schweregrads, und er hat qualitativ eine repräsentative Läsion, die man sich anguckt, die zu knapp 70 Prozent in diesen Gesamtscore einfließt, plus die beiden subjektiven Parameter Juckreiz der letzten drei Tage und Schlaflosigkeit. Das ist ein bisschen anders; er ist in Europa konfiguriert worden, auch in vielen Studien. Er ist aber nicht eins zu eins vergleichbar oder nicht so ganz nahe vergleichbar zu dem Psoriasis-PASI-Score. Es ist sicherlich ergänzend auch gut, das zu machen; aber ich würde ganz stark dafür plädieren, nicht nur den POEM zu nehmen, sondern auch wirklich einen, der von den Investigatoren, von den Untersuchern verblindet angewendet wird, und da würde ich mir primär den EASI 75 anschauen.

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

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Auch meine Äußerung richtet sich an Herrn Kaiser: Sie sagten vorhin, dass die Korrelation zwischen diesen Scores schlecht sei, und zitierten eine Arbeit aus 2017. Ich weiß nicht, ob sie diejenige von Chopra im *British Journal of Dermatology* meinen, weil wir die auch

zitiert haben. Das ist aber eine Betrachtung im Querschnitt und ohne Patient Reported Outcomes. Wenn Sie diese Scores nehmen, SCORAD und EASI, und mit patientenberichteten Endpunkten korrelieren, dann korrelieren sie wohl hinreichend, und sie tun es auch als Delta im Verlauf, worum es hier ja geht, im Querschnitt allerdings nur in geringerem Maße, was sich aus dem unterschiedlichen Konstrukt erklärt; das hat Professor Werfel gerade gesagt. Aber ich halte das gesamte Set, das hier eingesetzt wird, als Outcome für passabel und zweckmäßig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich kann das alles nachvollziehen, beispielsweise auch hinsichtlich der Vergleichbarkeit von Studien etc. Meines Erachtens haben wir hier den großen Vorteil, dass viele zusätzliche Endpunkte erhoben worden sind, die vielleicht in anderen Studien so nicht erhoben worden sind, die also eine direkte Aussage ermöglichen, direkt von den Patienten, ohne Beeinflussung, ohne das jetzt negativ oder positiv zu meinen, sondern einfach nur neutral gemeint. Man muss sich dann eben fragen, ob die zusätzlichen Informationen aus dem EASI eine weitere, die Entscheidung beeinflussende Information geben oder nicht. Man muss nur auf die Daten gucken: Das tun sie nicht. Sie bestätigen vielleicht, aber sie widersprechen dem auch nicht. Natürlich würde ich aus einem nicht signifikanten Ergebnis beim Bodeneffekt beim SCORAD 90 nicht plötzlich etwas anderes ableiten. Das ist auch klar; denn Sie haben deutliche Ergebnisse beim POEM.

Auf einen Punkt, den Sie eben gesagt haben, würde ich gerne noch eingehen, nämlich dass das fluktuierend sei. Das führt natürlich dazu, dass man sich fragen muss, ob die Erhebung zu einem bestimmten Zeitpunkt nach Woche 52 dann das geeignete Erhebungsinstrument ist oder ob man nicht eigentlich eine Flächenbetrachtung für ein solches Instrument machen müsste. Aber das ist dann eine Frage, die vielleicht noch weiterführt.

Aber in dem Zusammenhang mit dem Juckreiz; denn auch darüber hätte man möglicherweise noch ein bisschen mehr Informationen bekommen können: Wir haben in unserer Dossierbewertung darauf hingewiesen, dass Sie eine präspezifizierte Subgruppenanalyse zum Trennwert von 7 auf der NRS-Skala für den Juckreiz planen und hoffentlich auch durchgeführt haben. Wir haben darauf hingewiesen, dass Sie, obwohl sie relevant wären, die Daten im Dossier nicht vorlegten, nicht berichteten. Sie haben das leider auch mit den Stellungnahmen nicht gemacht. Was ist der Grund?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Böhm.

**Frau Böhm (Sanofi):** Diese Subgruppenanalyse war zunächst im Protokoll nicht geplant. Das hat das IQWiG bei seiner Bewertung auch klargestellt. Wir haben zahlreiche Subgruppenanalysen durchgeführt, nämlich diejenigen, die tatsächlich auch vom G-BA vorgesehen sind. Wir haben über alle Subgruppen hinweg konsistente und konstante Effekte gesehen. Die Subgruppenanalysen nach Juckreiz sind mit zahlreichen anderen im SAP tatsächlich präspezifiziert gewesen – das stimmt – und wurden dementsprechend im Klinischen Studienbericht auch berichtet. Die Ergebnisse waren im Modul 5 abgelegt und sind tatsächlich derart, dass es eben keine Hinweise auf eine Effektmodifikation gibt. Die Interaktionstests und die entsprechenden P-Werte sind im Studienbericht nachzulesen.

**Herr Dr. Kaiser:** „Nachzulesen im Studienbericht“ – das wissen Sie selber – ist keine gute Antwort. Sie haben ja eigentlich bestimmte Anforderungen. Haben Sie denn im Studienbericht alle Interaktionstests für alle relevanten Endpunkte einschließlich der unerwünschten Ereignisse gerechnet?

**Frau Böhm (Sanofi):** Wir haben die präspezifizierten Endpunkte dort berichtet. Die Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse waren da nicht vorgesehen, nein.

**Herr Dr. Kaiser:** Sprich, hinsichtlich der für die Nutzenbewertung relevanten Anforderungen liegen auch im Studienbericht keine vollständigen Analysen zu dieser Subgruppe vor, auch mit der Stellungnahme nicht, obwohl wir das in unserer Dossierbewertung erwähnt hatten. Richtig?

**Frau Böhm (Sanofi):** Wie gesagt, die Wirksamkeitsendpunkte zeigen konsistente Effekte über beide Subgruppen.

Ich möchte hier noch etwas anmerken: Sie haben es vorhin richtig gesagt. Wir hatten den Median bei 7,6 Punkten. Dementsprechend sind die beiden Subgruppenkategorien tatsächlich unterschiedlich besetzt. Wir haben tatsächlich zwei Drittel der Patienten, die wirklich einen schwereren Juckreiz hatten, und von daher haben wir eben Subgruppengrößen, die unterschiedlich sind, und gerade die Patienten mit schwächerem Juckreiz sind unterrepräsentiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser, wollen Sie noch einmal nachfragen?

**Herr Dr. Kaiser:** Wenn jetzt das Argument ist, sobald man nicht mehr fifty-fifty bei der Subgruppe hat... Das hat gewisse Auswirkungen auf vergangene und zukünftige Verfahren und auch auf das aktuelle.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, das Eis wird dünn. – Okay. Weitere Fragen? – Keine. Dann würde ich Ihnen noch einmal die Möglichkeit geben, aus Ihrer Sicht zusammenzufassen, Frau Rosenfeld, wenn Sie möchten, was wir jetzt in der letzten Stunde hier diskutiert haben.

**Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi):** Vielen Dank für die Diskussion. Ich denke, es ist klargeworden, dass es hier um Patienten geht, die wirklich einen therapeutischen Bedarf haben, und dass wir auch eine gute Studie dazu vorgelegt haben, die vieles berücksichtigt. Man kann immer wieder diskutieren: Will man mehr in die verblindete oder mehr in die offene Version? Beides hat in einem Studiendesign seine Vor- und Nachteile. Ich denke, der Versuch ist gelungen, bei der CHRONOS-Studie wirklich den Therapiealltag und auch die Wirksamkeit abzubilden. Für die Patienten ist es tatsächlich eine Therapieoption in einer Situation, in der vieles schon versucht wurde und auch nicht funktioniert hat. Das sind Patienten, die chronisch krank sind, die einfach auch über eine längere Zeit hinweg eine Therapie brauchen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, auch für diese Schlussbemerkung. – Herzlichen Dank an alle, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden natürlich in unsere Bewertung einzubeziehen haben, was wir jetzt hier in der letzten Stunde diskutiert haben. – Damit ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 15.15 Uhr