

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 12. Februar 2019
von 13:40 Uhr bis 14:45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Raming

Frau Dr. Stansen

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

Frau Fischer

Herr Dr. Hennig

Herr Dr. Killian

Frau Unmüßig

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

Frau Dr. Mailänder

Frau Dr. Marx

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

Frau Dr. Niemann

Frau Zietze

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Atemwegsliga e. V.:**

Herr Dr. Kardos

Angemeldete Teilnehmerin vom **German Asthma Net e.V.:**

Frau Prof. Dr. Gappa

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13:40 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, schriftliches Stellungnahmeverfahren, hier mündliche Anhörung im schriftlichen Stellungnahmeverfahren Mepolizumab, jetzt zum Anwendungsgebiet schweres refraktäres Asthma bei Kindern und Jugendlichen. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 20. Dezember des vergangenen Jahres, zu der Stellungnahmen zum einen GSK als pharmazeutischer Unternehmer und zum anderen die Deutsche Atemwegsliga, dann Herr Professor Dr. Hamelmann, Frau Professor Dr. Gappa vom German Asthma Net e. V. sowie Boehringer Ingelheim, Novartis, Sanofi und der Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller abgegeben haben.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir Wortprotokoll führen, und weise deshalb auch darauf hin, dass Sie nachher, wenn Sie das Wort ergreifen, bitte Mikrofon benutzen und jeweils Ihren Namen und das entsendende Unternehmen oder die Gesellschaft nennen, das oder die Sie vertreten,. Für GlaxoSmithKline müssten Frau Fischer, Herr Dr. Hennig, Herr Dr. Killian und Frau Unmüßig da sein – jawohl. Dann müsste für die Deutsche Atemwegsliga Herr Dr. Kardos da sein – jawohl –, ferner Frau Professor Gappa – ja –, für Boehringer Herr Dr. Raming und Frau Dr. Stansen – ja –, dann für Novartis Frau Dr. Mailänder und Frau Dr. Marx – ja –, ferner für Sanofi Frau Dr. Niemann und Frau Zietze – ja – sowie für den vfa die Herren Dr. Rasch und Dr. Werner – sie sind auch da. Seien Sie herzlich willkommen!

Ich gebe dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, zunächst aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung des IQWiG, die ich eben bereits erwähnt habe, darzustellen. Danach – vielleicht können Sie darauf auch schon eingehen – würde ich gerne mit den Klinikern die Frage diskutieren, ob die jugendlichen Patienten in den Studien MENSA und MUSCA als austherapiert angesehen werden oder ob aus Ihrer Sicht hier eine weitere Therapieeskalation im Vergleichsarm möglich gewesen sein könnte. Außerdem würde mich interessieren, wie hoch der Anteil der Kinder und Jugendlichen mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma ist, die für Omalizumab infrage kommen könnten, und dann würde mich interessieren, wie Mepolizumab im Versorgungsalltag bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt wird. Das sind drei Fragestellungen an die Praktiker. Aber vielleicht kann der pharmazeutische Unternehmer ja auch schon die eine oder andere Bemerkung aus seiner Sicht dazu machen. – Wer möchte beginnen? – Ja, bitte schön.

Herr Dr. Killian (Glaxo): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir als Firma heute zur Nutzenbewertung von Mepolizumab hier Stellung beziehen dürfen. Ich werde im Eingangsstatement auf drei aus unserer Sicht wichtige Punkte eingehen, was erstens eben die Bedeutung des eosinophilen Asthmas für die betroffenen Kinder und Jugendlichen ist, zweitens die Wirksamkeit und Sicherheit bei Erwachsenen und drittens die Übertragung dieser Wirksamkeit und Sicherheitsdaten auf die Jugendlichen. Bevor ich dies jedoch tue, will ich noch meine Kollegen vorstellen: Hier zu meiner Rechten sitzen Frau Viktoria Unmüßig und Frau Laura Fischer, beide aus dem Bereich Market Access bei GSK, und zu meiner Linken Herr Michael Hennig aus dem Bereich Biostatistik und Epidemiologie. Mein Name ist Peter Killian. Ich bin im Fachbereich Medizin, Schwerpunkt Atemwege, bei GSK tätig.

Kommen wir zu Punkt 1, der Bedeutung von schwerem eosinophilem Asthma für die betroffenen Kinder und Jugendlichen und deren Patientenalltag. Das schwere eosinophile Asthma ist im Gegensatz zu milderer Formen des Asthmas ein Asthma, bei dem die Patienten einen recht hohen Leidensdruck haben. Sie haben also häufig eine Symptomatik, vielleicht sogar täglich eine Symptomatik, das Atmen

fällt schwer, sie haben Husten, sie sind verschleimt, was das Atmen bei diesen Patienten natürlich nicht leichter macht. In der Fachsprache würde man bei diesen Patienten von einem giemenden oder pfeifenden Atemgeräusch sprechen, was sporadisch oder dann auch dauerhaft vorhanden sein kann. Das ist der Ausdruck der verengten Atemwege, wie man sich natürlich vorstellen kann.

Wenn sich diese Symptomatik verschlimmert und die Atemwege noch weiter zusammengehen, sich also noch mehr verengen, kann es bei diesen Patienten auch häufig zu sogenannten Asthmaanfällen oder auch Exazerbationen kommen. Das ist eine Episode, während derer der Patient das Gefühl hat, zu ersticken. Wenn man sich das nun für Kinder vorstellt, ist das natürlich ein sehr eindrückliches Ereignis, das selbstverständlich mit allen Mitteln verhindert werden soll, weil es auch psychische Aspekte mit sich bringen kann. Therapiert werden solche akuten Ereignisse in aller Regel immer mit oralen Steroiden, also mit Cortison, das vielleicht kurzzeitig, möglicherweise aber auch etwas längerfristig eingesetzt wird. Bei manchen Patienten ist es tatsächlich so, dass sie eine so starke Symptomatik und so häufig Asthmaanfälle haben, dass dieses orale Cortison eben auch dauerhaft benötigt wird.

Das Folgende wurde meines Erachtens schon häufig diskutiert: Orale Corticosteroide, so gut sie auch wirken, haben natürlich erhebliche Nebenwirkungen für die Patienten. Ausweislich der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma hat die Bedeutung der oralen Steroide jetzt eine Nachrangigkeit; sie ist hinter die der Biologika gerückt. Der Grund sind eben die Nebenwirkungen, beispielsweise eine Hypoglykämie. Wir sehen bei den Patienten Verhaltens- und Schlafstörungen, eine erhöhte Infektanfälligkeit und natürlich auch ein erhöhtes Frakturrisiko, weil diese Steroide ja in zentralen Punkten des Metabolismus eingreifen, so auch in den Knochenmetabolismus. Darauf will ich in Bezug auf Kinder noch einmal speziell hinweisen, da sie ja noch im Wachstum sind und die Steroide selbstverständlich in das Längenwachstum negativ eingreifen können. Das sollte natürlich vermieden werden.

Bisher ging man immer davon aus, dass vor allem diese dauerhafte Therapie mit systemischen Steroiden zu den genannten Nebenwirkungen führt. Es gibt jetzt aber eine relativ neue Evidenz aus 2018, wo eben aufgeführt wird, dass auch die Stoßtherapie mit Cortison zu diesen Nebenwirkungen führen kann, und da ist das Risiko eben erhöht. Deswegen wollen wir an dieser Stelle auch noch einmal festhalten: Jeder Asthmaanfall, bei dem diese Steroide ja zum Einsatz kommen, kann natürlich verhindert werden und damit auch der Einsatz dieser oralen Steroide. Alles in allem: Es ist eine Erkrankung für diese wenigen Patienten, die das beschriebene schwere eosinophile Asthma haben, die die Patienten natürlich belastet, nicht nur durch die Krankheit selbst, sondern unter Umständen auch durch die Nebenwirkungen, die vor allem durch die systemischen Steroide bedingt sind.

Das bringt mich auch zu meinem zweiten Punkt, Wirksamkeit und Sicherheit von Mepolizumab bei erwachsenen Patienten. Mepolizumab ist bereits 2016 für die Erwachsenenindikation zugelassen worden. Primärer Ansatz ist die Verhinderung von Exazerbationen, also Asthmaanfällen, und dadurch natürlich auch die Verhinderung des Einsatzes von oralen Steroiden, kurzfristig und natürlich auch dauerhaft, und das alles bei einem Sicherheitsprofil, das sehr gut ist und im Prinzip auf Placeboniveau liegt. Im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses 2016 gab es ja dann auch einen Zusatznutzen für Mepolizumab für diese Patienten, die eben genau Cortison benötigen. Der Zusatznutzen beruhte darauf, dass orales Steroid eben reduziert bzw. abgesetzt werden kann.

Die Kinderzulassung lag zu diesem Zeitpunkt noch nicht vor, aber genau deswegen, weil sie jetzt vorliegt und wir das natürlich besprechen wollen, sind wir heute hier. Auch bei Kindern ist es, wie wir in den Studien festgestellt haben, zwar eine sehr kleine Patientenpopulation, die aber durch die Symptomatik, durch die häufigen Asthmaanfälle, einen recht hohen Leidensdruck hat. Bei manchen Patienten kommen tatsächlich auch orale Corticosteroide dauerhaft zum Einsatz; über die Nebenwirkungen haben wir gesprochen. Das war so der Treiber, warum die GSK gesagt hat: Wir wollen auch für diese

Patientenpopulation ein zugelassenes Medikament haben. Deswegen haben wir die Zulassung angestrebt und es Ende letzten Jahres dann auch von der Europäischen Arzneimittelkommission zugelassen bekommen.

Das bringt mich zum dritten und letzten Punkt, der Übertragbarkeit der Daten zur Wirksamkeit von den Erwachsenen auf die Kinder. Anfänglich wollten wir eine randomisiert kontrollierte Studie mit dieser Kinderpopulation machen. Was wir dann aber in den Studien der Phase III, also MENSA, MUSCA, SIRIUS & Co., gesehen haben, war, dass da auch Patienten ab zwölf Jahren hätten eingeschlossen werden können, es aber extrem schwierig gewesen ist, Patienten zu finden. Wir haben die Prüfbüros wirklich animiert, auch Jugendliche in diese Studien einzuschließen; das war aber wenig von Erfolg gekrönt. Gerade einmal 4 Prozent der Patienten in diesen Studien waren dann tatsächlich Jugendliche ab zwölf Jahren. Das ist natürlich schwierig, denn erstens ist es eine kleine Patientenpopulation und zweitens verzögert sich die Rekrutierung, in einer solchen Situation eine Studie durchzuführen, auch vor dem Hintergrund, dass man das Präparat möglichst schnell der Kinderpopulation zugänglich machen will. Daher haben wir uns mit der EMA zusammengesetzt und überlegt, wie wir es anstellen könnten, diese Zulassung eben doch noch zu bekommen, und haben uns dann auf die partielle Extrapolation geeinigt. Genau das haben wir anschließend gemacht, und darauf basiert im Prinzip auch die Zulassung.

Wir haben zur Unterstützung auch noch weitere Evidenz mithilfe einer einarmigen Studie mit Kindern im Alter von sechs bis elf Jahren generiert. Hierzu auch noch einmal ein kleiner Exkurs: Diese Studie, in der gerade einmal 36 Patienten untersucht wurden, die alle Verum bekommen haben, hat über zehn Monate rekrutiert. Das ist für klinische Studien ein wahnsinnig langer Zeitraum, und wenn man das zudem noch placebokontrolliert gemacht hätte, hätte dies die Kinderzulassung extrem nach hinten verschoben.

Im kompletten Evidenzpaket für die pädiatrische Indikation haben wir gesehen, dass wir hinsichtlich der Sicherheit keine weiteren Nebenwirkungen beobachtet haben, die nicht aus dem Erwachsenenprogramm schon beobachtet gewesen wären. Die häufigsten will ich nennen: Reaktionen an der Einstichstelle, weil es ja subkutan verabreicht wird, und Kopfschmerzen.

Sicherheit war natürlich auch noch eine entscheidende Frage. Speziell bei den Effekten dieser Kinderstudie mit Patienten zwischen sechs und elf Jahren sahen wir, dass diese Patienten im Schnitt vier steroidpflichtige Asthmaanfälle vor Studienbeginn hatten und dies im Verlauf über die Studie auf eine Asthmaexazerbation reduziert werden konnte. Also auch hier sehen wir wieder diesen Effekt der Exazerbationsreduktion, wie wir dies bei den Erwachsenen auch schon gesehen haben. Es sei hier auch noch einmal gesagt: Jeder Asthmaanfall, den wir verhindern können, verhindert natürlich auch den Einsatz von oralen Steroiden.

Das bringt mich zum Ende. Aus unserer Sicht sind also die Voraussetzungen der Übertragbarkeit eines Zusatznutzens von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche gegeben, selbst wenn die Datenbasis nun nicht die größte ist; das müssen wir auch gestehen. Aber der Wirkmechanismus ist meines Erachtens sehr ähnlich, die Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes ist gegeben, und vor allem ist die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und der Sicherheit sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen gegeben. Deswegen sehen wir, dass die Voraussetzungen für diese Übertragbarkeit eben vorliegen. – Damit danke ich Ihnen erst einmal für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Killian. – Ich schaue in die Runde. – Fragen? – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte zunächst einmal sagen: Klar kann man es nachvollziehen, in einer solchen Situation mit wenigen Kindern und einer kleinen Datenbasis zu versuchen, einen Evidenztransfer zu machen. Trotzdem muss man – das ist die Kritik, die Sie in der Stellungnahme äußern, die Zulassungsbehörde hätte es ja akzeptiert – hinsichtlich des Aspekts, warum das nicht auch für die Nutzenbewertung gilt, meines Erachtens noch einmal genau auseinanderhalten, was die Fragestellungen sind.

Die Fragestellung der Nutzenbewertung ist einerseits: Wirkt Mepolizumab besser, als es schadet? Eine weitere Fragestellung der Nutzenbewertung ist tatsächlich: Ist es besser als das, was man bisher so hat? Das hat natürlich zur Folge, dass man, um einen Zusatznutzen zu transferieren, erst einmal einen Zusatznutzen braucht. Die Grundlage für den Zusatznutzen war eben der Beschluss des G-BA von vor zwei, fast drei Jahren zur OCS-Reduktion. So sind wir dann auch vorgegangen, dass wir einfach, nachdem es da einen Zusatznutzen gibt, geguckt haben: Welche Daten haben wir eigentlich zu Kindern in dieser Situation? Das war eben extrem wenig. Das war wahrscheinlich aufgrund der Größe der Population insgesamt einfach nicht anders zu machen.

Ihre Methodik war folgende: Wir vergleichen einfach, ob sich Konfidenzintervalle überlappen, und gehen dann von Vergleichbarkeit aus. Das hat natürlich die Schwierigkeit, dass ein Konfidenzintervall umso breiter wird, je weniger Patienten man einschließt. Das ist einfach der Natur der Sache geschuldet. Wenn man im Extremfall, überspitzt gesagt, auf beiden Seiten zwei Patienten hat, überlappen sich die Konfidenzintervalle immer. Das heißt, eigentlich führt das dazu, dass man, je weniger Patienten man hat, desto eher zu der Aussage kommen kann, es sei vergleichbar, weil man dann schauen kann, was die Konfidenz ist, die sich überlappt. Das konterkariert erst einmal das, was man eigentlich möchte, nämlich tatsächlich über eine solide Datenbasis zu verfügen, um daraus abgeleitet Aussagen zu treffen.

Sie hatten ein Paper zitiert, woraus hervorging, dass es ja gute Praxis wäre, das so zu machen. Dieses Paper von Altman/Gardner gibt das eigentlich nicht her. Da steht einfach nur, man solle nicht immer auf p-Werte gucken, diese dichotome Aussage machen, sondern eher Konfidenzintervalle betrachten, vor allem bei Effekten, weil dadurch einfach mehr Informationen da sind, weil man dadurch, dass man die Präzision der Schätzung sieht, erkennt, wo der Mittelwert ist und von wo bis wo das streut. Das hat aber eigentlich nichts damit zu tun, dass man in einer solchen Situation zwei sehr breite Konfidenzintervalle hat. Ich habe eines gesehen, das von 0,03 bis 8 reichte. Das ist extrem breit. Das sich da etwas überlappt, ist überhaupt kein Wunder. Das gibt das Paper eigentlich überhaupt nicht her.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hennig, bitte.

Herr Dr. Hennig (Glaxo): Mir war nicht ganz klar, ob wir dazu Stellung nehmen sollen, aber Sie sprechen da natürlich einen richtigen und wichtigen Punkt an, was die Größe der Datenbasis anbelangt. Herr Killian hat schon darauf hingewiesen, dass wir uns der Limitationen durchaus bewusst sind. Wir haben eben einfach nicht mehr Kinder als diejenigen, die wir komplett im Dossier dargestellt haben, und wir haben bewusst diesen Ansatz mit den Konfidenzintervallen gewählt, weil wir natürlich die Unsicherheit zum Ausdruck bringen wollten und weil wir uns auch dessen bewusst waren, dass hier die klassische Statistik in Form von p-Werten und Signifikanzen wenig sinnvoll ist und aufgrund der Fallzahl auch wenig greift. Selbstverständlich werden die Konfidenzintervalle größer, je kleiner die Patientenzahl ist; das ist nun einmal so. Aber unser Ansatz war ganz einfach, mit diesen Werten dann auch die Unsicherheit aufzuzeigen und die Ähnlichkeit abzuleiten, wohl wissend, dass wir uns jetzt hier in einem anderen Setting als in der Phase-III-Studie bei Erwachsenen befinden, bei der wir p-Werte haben. Aber

unser Ansatz war noch einmal, ganz einfach das, was wir haben, bestmöglich auszuwerten. Die Vorgehensweise mit den Konfidenzintervallen ist ja in der Statistik auch nicht so unüblich, und dementsprechend haben wir den Ansatz aus diesem Grunde gewählt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kardos hatte sich noch gemeldet, dann Frau Bickel, dann wieder Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Kardos (Atemwegsliga): Vielen Dank. – Ich möchte rein aus klinischer Sicht dazu Stellung nehmen. Ich wundere mich, dass wir bei Orphan Disease über statistische Auswertungen reden. Die Häufigkeit von Kindern, die ein eosinophiles, aber nicht allergisches Asthma haben, beläuft sich auf weit unter 1 Prozent der asthmatischen Kinderbevölkerung. Es ist ja kein Wunder, dass es möglich war, bei Omalizumab Kinderstudien von Anfang an aufzulegen. Das ist der Regelfall bei Kindern mit schwerem Asthma, aber eosinophiles schweres Asthma ohne IgE-Vermittlung ist eine extreme Seltenheit. Ich habe mir erlaubt, an der Frankfurter Uniklinik anzurufen, wo ich gefragt habe. Sie haben eine Asthmaambulanz mit mehreren hundert Kindern. Professor Zielen, der Leiter dieser Ambulanz, hat mir gesagt: Wir sind jetzt gerade dabei zu überlegen, ob eventuell bei einem Kind in unserer Ambulanz eine solche Therapie eingeleitet werden sollte. – Dies schon einmal zur Häufigkeit. Natürlich werden da statistische Auswertungen nicht möglich sein. Das Einzige, was möglich sein wird, ist wahrscheinlich, post-marketing ein Register anzulegen, um die Fälle aufzunehmen.

Die zweite Geschichte ist die Vergleichstherapie. Wir wissen schon, und es ist auch erwähnt worden, dass bei Erwachsenen eine orale corticosteroide Dauertherapie mit OCS sehr schädlich und mit schwerwiegenden Nebenwirkungen usw. verbunden ist. Wir wissen mittlerweile aus mehreren Publikationen – eine habe ich hier aufgeführt –, dass selbst eine einmal im Jahr über weniger als vier Wochen durchgeführte orale Corticosteroid-Therapie schädlich ist. Das haben wir aus einem Register gesehen; aber das sind Erwachsene. Bei Kindern muss man das multiplizieren. Wir wissen, dass Kinder mit nicht schwerem Asthma, die inhalative Corticosteroide brauchen und inhalieren, eine Wachstumsverzögerung haben, weshalb viele Eltern am liebsten darauf verzichten wollen. Wir sprechen hier über Eskalierung der inhalativen Cortisontherapie, wobei ja inhalative Cortisonsteroiddosen mit nachgewiesener systemischer Wirkung erreicht werden.

Meines Erachtens sind orale Corticosteroide bei Kindern oder hochdosierte inhalative Corticosteroide bei Kindern keine Vergleichstherapie, die man zum Vergleich heranziehen sollte. Es steht ja auch in der Stellungnahme des Gemeinsamen Bundesausschusses, dass es eine zweitrangige Geschichte ist. Warum nimmt man das, wenn es zweitrangig ist, als Vergleichstherapie? Meiner Meinung nach würden die ganz wenigen Kinder, für die diese spezielle Behandlung in Betracht kommt, sehr gut profitieren. Leider ist die Anzahl sehr gering. Es gibt noch viele Kinder mit schwerem Asthma, denen wir auch mit dieser Therapie nicht helfen können. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel und dann Herr Vervölgyi.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage zu den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers. Sie beziehen sich letztendlich in dem, was Sie gerade vorgetragen haben, auf die alte zweckmäßige Vergleichstherapie, die der G-BA bestimmt hat. Im Laufe des Verfahrens wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie geändert, das heißt, die OCS-Therapie spielt in der Bestimmung eigentlich kaum noch eine Rolle. Deswegen folgende Frage: In Ihren Ausführungen haben Sie jetzt auch immer wieder auf OCS abgehoben. Haben Sie denn noch weitere Argumente? Die OCS-Therapie ist ja jetzt eigentlich nicht mehr das, was als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde.

Der andere Punkt, der mich interessieren würde: Sie haben ja noch mehrere Studien vorgelegt, und so hatte ich auch die Ausführungen der Deutschen Atemwegsliga verstanden: Wenn man zugrunde legt, dass das eosinophile Asthma bei Kindern eigentlich kaum noch eine Rolle spielt, dann ergibt sich folgende Frage: Wie war denn die Omalizumab-Vorbehandlung in den Studien, auch in diesen einarmigen Studien? Oder können Sie sicher ausschließen, dass sie nicht auch eine IgE-vermittelte Pathogenese hatten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich hatte jetzt gesehen, dass sich Frau Gappa gemeldet hatte, aber als Erstes hat der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit, sich zu äußern; dann haben wir Herrn Dr. Hennig.

Frau Unmüßig (Glaxo): Ich beantworte den ersten Teil Ihrer Frage, Frau Bickel, und mein Kollege Herr Killian geht dann auf den zweiten Teil zu Omalizumab ein.

Sie haben berechtigterweise die Frage in Bezug auf OCS gestellt. Es geht hier um OCS, es ging bei den Erwachsenen um OCS. Man hat damals ja auch die Population anhand dieses Kriteriums so aufgeteilt. Hier spielt die OCS-Therapie natürlich nur eine nachrangige Rolle. Das ist uns bewusst; auch aus diesem Grund haben wir die Population in unserem Dossier nicht aufgeteilt und dies auch in der Stellungnahme noch einmal dargestellt, eben weil die OCS-Therapie ja auch ausweislich der NVL, wo dies in Stufe 6 abgebildet ist, für Kinder nachrangig ist.

Nichtsdestotrotz ist dieser Zusatznutzen bei Erwachsenen realisiert worden. Es gibt diese Population bei Kindern, auch wenn es zum Glück nur sehr wenige Kinder sind, die mit einer dauerhaften OCS-Therapie behandelt werden. Herr Vervölgyi, Sie haben es gesagt; mein Kollege Michael Hennig hat es ausgeführt: Es sind wenige Kinder, aber es gibt diese Kinder, und genau den Zusatznutzen möchten wir übertragen.

Herr Hecken, in Ihrem Eingangsstatement sind Sie auch darauf eingegangen und haben die Frage Richtung der Experten gestellt, inwieweit denn eine Austherapierung von Jugendlichen in MENSA und SIRIUS stattgefunden hat. Sie haben gesagt: MENSA und MUSCA, Entschuldigung. Da muss man sich schon die Frage stellen, inwieweit man diese Patienten als austherapiert betrachten kann. Aus unserer Sicht ist es auf jeden Fall so, denn das OCS wird in der Nationalen Versorgungsleitlinie für Kinder und Jugendliche nachrangig gesehen. Das Mepolizumab oder auch das Omalizumab soll zuvor gegeben werden. Deshalb können wir diese Kinder als austherapiert betrachten. – Ich hoffe, das beantwortet den ersten Teil Ihre Frage, Frau Bickel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend vielleicht Frau Professor Gappa?

Frau Prof. Dr. Gappa (German Asthma Net): Es gibt jetzt ganz viele Punkte, auf die ich gerne eingehen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Machen Sie es.

Frau Prof. Dr. Gappa (German Asthma Net): Ich möchte noch einmal bekräftigen, dass eine OCS-Therapie bei Kindern und Jugendlichen keine angemessene Therapie ist. Es gibt sicherlich nur ganz wenige Patienten, die Zugang zu einer kinderpneumologischen Versorgung, einer fachärztlichen Versorgung, haben und die einer OCS-Therapie bedürfen, weil die darunter liegenden Behandlungsmöglichkeiten für die allermeisten Patienten ausreichend sind.

Es ist auch schon gesagt worden: Wir sprechen über eine sehr kleine Population. Es gibt keine verlässlichen epidemiologischen Daten, wie groß diese Population an Kindern und Jugendlichen mit

schwerem Asthma tatsächlich ist. Wir beziehen uns da auf Registerdaten, die international zusammengestellt sind. Wir können aus den deutschen Registerdaten, aus dem German Asthma Net ahnen, wie die Zahlen sind. Aber keines dieser Register ist umfassend und insofern tatsächlich sicher repräsentativ.

Aus der klinischen Erfahrung kann ich sagen, dass von denjenigen Patienten, die einem Zentrum zur Weiterbehandlung und Mitbehandlung zugewiesen werden, wahrscheinlich ungefähr 10 Prozent in die Kategorie schweres Asthma fallen. Von denen wiederum ist es ein kleiner Prozentsatz, deren Erkrankung als therapierefraktäres schweres Asthma zu werten ist, die also mit den zugelassenen Behandlungsoptionen nicht ausreichend zu behandeln sind, um eine gute Asthmakontrolle zu erreichen. Dazu gehören die inhalativen Corticosteroide in einer mittleren bis hohen Dosis, die langwirksamen Betamimetika. Bis jetzt nicht in die hiesigen Diskussionen eingegangen ist die Möglichkeit der Behandlung mit Tiotropium, die in den Studien noch nicht abgebildet werden konnte, weil wir keine Zulassung dafür hatten. Für alle diese Therapieoptionen, insbesondere für das Tiotropium, wissen wir aber sicher, dass nicht alle Patienten ansprechen. Wir haben individuell unterschiedliche Phänotypen, und insofern kann nicht jede Therapie gleichermaßen für jeden Patienten erfolgreich sein.

Wir haben Omalizumab seit vielen Jahren für den größten Anteil der Kinder, die ein schweres allergisches Asthma haben. Damit steht uns ein Medikament zur Verfügung, das nach sorgfältiger Evaluation den meisten der damit behandelten Patienten sehr gut hilft und tatsächlich zu einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität beiträgt.

Aus kinder pneumologischer Sicht möchte ich nicht zwischen einem allergischen Asthma und einem eosinophilen Asthma trennen, weil fast alle allergischen Patienten tatsächlich auch eine Eosinophilie haben, die unterschiedlich manifest wird, entweder im peripheren Blut, im Sputum oder in Bronchialbiopsien bzw. in der bronchoalveolären Lavage. Es gibt Patienten mit schwerem allergischem Asthma, die mit Omalizumab nicht zu behandeln sind, weil die IgE-Spiegel außerhalb des Zulassungsbereiches liegen bzw. weil die Lungenfunktion nicht den Zulassungskriterien entspricht, und die dennoch durch Exazerbationen gefährdet sind, die eine erhebliche Einschränkung der sozialen Teilhabe mit Schulfehltagen haben, für die wir dringend Behandlungsoptionen brauchen. Für diese Patienten sehe ich Mepolizumab als eine mögliche Therapieoption. OCS, um das noch einmal zu betonen, ist die allerschlechteste Alternative, die so, wie es aus Frankfurt berichtet wurde, sicherlich auch in anderen großen Ambulanzen und Versorgungszentren allenfalls im einstelligen Bereich eingesetzt wird.

Der Anteil mit Mepolizumab behandelter Patienten lässt sich tatsächlich nur schätzen. Von den Patienten mit schwerem Asthma bronchiale im Kindes- und Jugendalter lassen sich vermutlich drei Viertel der Patienten – das ist aber wirklich eine Schätzung – mit Omalizumab behandeln, wenn die inhalative und sonstige konventionelle Therapie nicht ausreicht.

Zur klinischen Anwendung – das war die Frage, die Sie mir als Drittes gestellt hatten – gibt es einfach noch nicht genügend Erfahrung. Es gibt jetzt einzelne Anwendungsbeobachtungen, die zeigen: Es wirkt. Insofern ist das eine Therapieoption, die wir gerne hätten, um dieser kleinen Patientengruppe zu helfen, und dies ist tatsächlich etwas, was ich aus der Pädiatrie hier mit vortragen möchte. Ich möchte dazu auch noch einmal betonen: Was wir jetzt brauchen, sind eben Post-Marketing-Daten, die zum einen die Wirksamkeit und zum anderen die Sicherheit in der Langzeitbehandlung zeigen. Aber eine randomisierte klinische Studie, die dies nach gängigen Kriterien abbilden könnte, ist bei dieser Patientenpopulation nicht machbar.

Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Gappa. – Herr Vervölgyi, dann Frau Wenzel-Seifert.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich glaube, es war nie unser Anspruch, dass eine RCT durchgeführt werden soll. Das steht so auch in keiner Bewertung. Die Frage ist tatsächlich eher, ob aufgrund der kleinen Population für die Beantwortung der Frage, ob Mepolizumab besser ist als das, was wir sonst haben, nicht auch ein solcher Ansatz wie die Übertragung angewandt werden kann und ob eine solche Methodik einfach an ihre Grenzen stößt, sodass man dies auf Basis der Daten, die wir haben, nicht sagen kann. Das ist ja genau der Punkt. Es geht nicht darum, irgendwie Daten aus dem Hut zu zaubern und eine RCT zu fordern, sondern einfach um Folgendes: Sind die wenigen Daten, die wir haben, tatsächlich dafür geeignet, um genau diese Frage zu beantworten?

Ich habe noch eine Frage, die auch ein bisschen zu dem gehört, was Frau Bickel eben gefragt hat. Zu den Omalizumab-Patienten wollten Sie eben noch sagen, wie das in den Studien war; denn in der MUSCA-Studie zum Beispiel hatten wohl nur 16 Prozent überhaupt Omalizumab vorher bekommen, also 84 Prozent gar nicht. Wissen Sie, wie das bei den Kindern und Jugendlichen aussah?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Killian.

Herr Dr. Killian (Glaxo): Das ist eine spannende Geschichte. Sie sprechen die MUSCA-Studie an. Darin waren natürlich hauptsächlich erwachsene Patienten, und im Erwachsenenalter sehen wir doch schon eine deutlich klarere Trennung bezüglich des allergischen und des eosinophilen Asthmas. Dies erklärt, warum da nur 16 Prozent zuvor mit Omalizumab vorbehandelt worden sind; bei anderen Studien haben wir etwas andere Größenordnungen gesehen, meines Erachtens bei MENSA 20 Prozent und bei SIRIUS 20 bis 25 Prozent.

Bei diesen Biologika muss man immer gucken, was es überhaupt für ein Patient ist, den man da vor sich hat, und dann genau den richtigen Patienten dafür auswählen. In MENSA und MUSCA waren es eben eher die Patienten, die ein eosinophiles Asthma haben, und eben nicht diejenigen, die ein allergisch bedingtes Asthma haben. Deswegen wurden sie natürlich mit Omalizumab auch nicht im großen Umfang vorbehandelt.

Zu der Übertragbarkeit auf die Kinder hatten wir eine Studie gemacht, die sogenannte OSMO-Studie, ebenfalls eine einarmige Studie, in der dann auch zwei Patienten im pädiatrischen Bereich inkludiert waren. Zielsetzung der Studie war eben, Patienten, die zuvor alle Omalizumab bekommen haben, daraufhin zu untersuchen, was mit ihnen passiert, wenn wir sie auf Mepolizumab umstellen. Diese Studie ist ein bisschen gebiast, weil das alles im Prinzip Non-Responder auf die Omalizumab-Therapie gewesen sind. Wir haben aber gesehen, dass sie, wenn wir sie von Omalizumab auf Mepolizumab umstellten, sofern sie denn den Kriterien für die Therapie mit Mepolizumab entsprachen, auch von der Therapie profitierten. Wie gesagt, es war eine einarmige Studie, aber sie gibt Hinweise darauf, was mit diesen Patienten passiert, die mit Omalizumab vorbehandelt sind. – Ich hoffe, das beantwortet die Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Jetzt habe ich Frau Wenzel-Seifert und Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich möchte noch einmal kurz den anderen Punkt ansprechen. Wie ist denn die Vorbehandlung? Sie sagten ja eben, in den anderen Studien seien hauptsächlich Erwachsene eingeschlossen worden. Aber diese Studie 200363 ist eine einarmige Studie, und darin sind ja nur Kinder ab sechs Jahren eingeschlossen worden. Wie war denn da die Vorbehandlung mit Omalizumab?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Killian.

Herr Dr. Killian (Glaxo): Selbstverständlich haben sie grundsätzlich eine auseskalierte inhalative Therapie mit ICS und einem LABA bekommen. In Bezug auf die Omalizumab-Behandlung, so muss ich

ehrlich gestehen, bin ich auch gerade überfragt. Aber das wird mein Kollege gleich noch herausbekommen. Das waren aber auch nicht viele, soweit ich das so spontan überblicken kann. Aber das liefern wir gerne nach.

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

Frau Bickel: Vielleicht müssen mir dann die Kliniker noch einmal helfen. Ich habe in den Stellungnahmen vernommen, dass eigentlich das allergische Asthma dasjenige ist, was vorherrschend ist, und dass es eben auch Mischformen zwischen dem allergischen und dem eosinophilen Asthma gibt; so habe ich Sie eben verstanden. Deswegen müsse man, gerade wenn es ein allergisches Asthma ist – – Kippt das dann irgendwann in ein eosinophiles Asthma, oder ist es von Anfang an eosinophil? Das ist ja dann die nächste Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gappa und dann Herr Kardos.

Frau Prof. Dr. Gappa (German Asthma Net): Das allergische Asthma bronchiale ist immer oder fast immer mit Eosinophilie assoziiert. Das ist der pathophysiologische Mechanismus der Allergie, in der die Eosinophilen eine ganz wesentliche Rolle spielen. Insofern kann man das für Kinder und Jugendliche nicht trennen. Es gibt dann im Verlauf einen rein eosinophilen Phänotyp, der nicht mit Allergie assoziiert ist, und das sehen wir vereinzelt bei jugendlichen Mädchen. Aber für das Kindes- und Jugendalter ist das eine Überlappung. Das ist eine Th2-Reaktion oder ein Th2-Pathway für die asthmatische Entzündung. Das lässt sich für Kinder und Jugendliche in aller Regel nicht trennen. Bei jugendlichen Mädchen gibt es dann das, was die internistischen Pneumologen als eosinophiles Asthma beschreiben, bei dem IgE keine entscheidende Rolle spielt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Bickel. – Dann Herr Kardos.

Frau Bickel: Aber wie würden Sie denn in der Praxis behandeln, wenn Sie einen Patienten haben? Würden Sie sofort Mepolizumab geben, oder würden Sie erst einmal Omalizumab ausprobieren?

Frau Prof. Dr. Gappa (German Asthma Net): Ich hatte das gerade schon einmal kurz versucht zu skizzieren. Omalizumab gehört für uns mittlerweile zum Standardrepertoire, auch für eine sehr kleine Gruppe von Patienten, die gut evaluiert sind und bei denen ein schweres Asthma vorliegt. Von diesen Patienten, bei denen wir ein schweres Asthma diagnostizieren, gibt es eine kleine Untergruppe, die außerhalb der Zulassung von Omalizumab liegt; es gibt eine Gruppe, die nicht auf Omalizumab anspricht, und es gibt eine Gruppe, die unerwünschte Wirkungen entwickelt, die dazu führen, dass die Gabe von Omalizumab abgebrochen werden muss. Zum jetzigen Zeitpunkt liegen zu wenig Daten vor, um zu sagen, es sei gleichzusetzen. Ich glaube, das kann man auch aus pädiatrischer Sicht sagen; wir haben ja in der Pädiatrie ein sehr hohes Sicherheitsbedürfnis. Aber es gibt eine Gruppe, für die wir weitere Optionen brauchen, und diese Optionen sollten wir uns erhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kardos dazu und dann noch einmal Frau Bickel und Frau Wenzel-Seifert.

Herr Dr. Kardos (Atemwegsliga): Die Charakteristika des Asthmas sind nach der Pubertät wechselnd. Wir wissen, dass es bei den Kleinkindern häufiger Buben sind und nach der Pubertät häufiger Mädchen; erwachsene Asthmatiker sind viel häufiger Frauen als Männer. Da wechselt auch dieses Charakteristikum eosinophiles Asthma. Bei Erwachsenen bedeutet das eosinophile Asthma sehr häufig nicht IgE-vermitteltes allergisches Asthma, insbesondere bei Frauen – „Late-onset-Asthma“ nennen wir

das –, das nach dem 30. Lebensjahr anfängt. Diese Patienten haben eine Eosinophilie und keine IgE-Vermittlung. Im Kindesalter ist es gerade umgekehrt. Unter allen Patienten mit schwerem Asthma, die bei uns behandelt werden, haben wir, prozentual gesehen, im Erwachsenenalter viel mehr Patienten, die für Mepolizumab in Betracht kommen, als bei Kindern. Das ist auch gültig für die Beurteilung. Natürlich würde man als Praktiker, als Kliniker selbst im Erwachsenenalter, wenn es ein IgE-vermitteltes Asthma ist und wenn die Voraussetzungen zutreffen, angesichts von 13 Jahren Erfahrung mit Omalizumab zuerst eine Omalizumab-Behandlung beginnen, und dann, wenn diese Kriterien erfüllt sind und der Patient nach vier Monaten nicht reagiert, eventuell auf eine IL-5-Antikörperbehandlung umstellen. Das ist allgemeine Praxis; so wird das in Vorträgen auf Konferenzen empfohlen, obwohl dieses Vorgehen mangels guter Evidenz nicht in Leitlinien in diesem Sinne festgelegt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Noch einmal Frau Wenzel-Seifert und Frau Bickel. Die Reihenfolge ist mir egal; Sie hatten sich jetzt beide gemeldet.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Meine Frage ist größtenteils schon beantwortet. Ich versuche es, jetzt einfach noch einmal zusammenzufassen, weil es so hin und her ging: Das allergische Asthma, IgE-vermittelt, spielt die Hauptrolle im Kindesalter. Man hat am meisten Erfahrung mit Omalizumab und würde daher doch bei dem größten Teil dieser Kinder mit einem schweren Asthma, denjenigen, die die Voraussetzungen erfüllen – das sind ja dieselben, die wir in der NVL auch für die Erwachsenen skizziert haben; das wird der größte Teil sein –, mit Omalizumab vorbehandeln, und wenn das nicht wirkte bzw. Nebenwirkungen aufträten, käme dann Mepolizumab infrage. – Haben wir das so ungefähr richtig verstanden?

Das heißt, es wäre schon wichtig zu wissen, wie viele der Kinder in diesen Studien mit Omalizumab vorbehandelt wurden und ob die Kriterien für eine Omalizumab-Behandlung – das geht über das IgE hinaus – zutreffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt haben wir noch einmal Herrn Killian oder Herrn Hennig.

Herr Dr. Hennig (GSK): Ich habe fieberhaft versucht, die Zahlen herauszufinden, wie viel Omalizumab-Patienten es sind. Ich habe sie jetzt nicht gefunden; aber wir können sie gerne nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Das ist der Dreh- und Angelpunkt. Wir müssen wissen, wie viele mit Omalizumab vorbehandelt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe noch eine andere Frage: In der NVL für die Erwachsenen war ja inzwischen auch eine Eosinophilenzahl von 300 als ein Kriterium für die Behandlung mit Mepolizumab festgeschrieben. Würde man das im Kindesalter auch so sehen, oder ist es da noch unsicher?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gappa.

Frau Prof. Dr. Gappa (German Asthma Net): Um das zu sagen, sind meines Wissens nicht genügend Daten vorhanden. Wir reden aber bei Kindern in der Regel über höhere Eosinophilenwerte als bei Erwachsenen. Aber formale Daten, Asthmadaten gibt es nicht. Sie fragen nach Vorbehandlung mit Omalizumab. Aber da geht es dann wieder um Studienevidenz, und auch da sind die Patienten so selten,

dass für diese Fragestellung eine formale klinische Studie meines Erachtens ebenfalls schwer zu realisieren ist. Wir haben aus dem Grund, weil diese Patienten selten sind, das deutsche Asthmaregister; wir haben aus diesem Grund auf europäischer Ebene Asthmaregister, um diese Patienten zu erfassen und sie passenden Therapien zuzuführen. Wir reden tatsächlich über eine so kleine Patientengruppe, dass die statistische Evidenz, die Sie da gerne hätten, ganz schwer oder gar nicht zu liefern sein wird. Trotzdem ist das eine hochbedürftige Gruppe von Patienten, die diese Behandlungsoption brauchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Killian, Herr Dr. Kardos, dann Frau Bickel.

Herr Dr. Killian (Glaxo): Ich möchte auch noch einmal Untersuchungen anführen, die wir im Rahmen der Fragestellung bei unserem Evidenzpaket vorgenommen haben, inwieweit ein Atopiestatus auf die Wirksamkeit von Mepolizumab einen Einfluss hat. Das ist natürlich die komplette Patientenpopulation, jetzt nicht speziell für Kinder, sondern hauptsächlich für Erwachsene. Unabhängig vom Atopiestatus haben wir aber gesehen, dass dann, wenn die Patienten die Kriterien für Mepolizumab erfüllen, Mepolizumab auch wirkt. Genau das haben wir in der schon zitierten OSMO-Studie, also der Switch-Studie zum Wechsel von Omalizumab auf Mepolizumab, ebenfalls gesehen, nämlich dass, wenn die Patienten einen Atopiestatus haben, also irgendwelche ganzjährigen Allergene, und deswegen mit Omalizumab behandelt worden sind, das aber nicht gewirkt hat, sodass sie dann auf Mepolizumab umgestellt worden sind, letztgenannter Wirkstoff bei den eben charakterisierten Patienten wirkt. Das sei nur noch einmal am Rande erwähnt. Der Atopiestatus scheint nach dem, was unsere Daten zeigen, für Mepolizumab keine Rolle zu spielen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Killian. – Herr Kardos, dann Frau Bickel.

Herr Dr. Kardos (Atemwegsliga): Dazu gleich zur Erklärung: Es gibt ja Post-Hoc-Analysen nicht nur für Mepolizumab, sondern auch für die anderen Anti-IL-5-Therapie-Prinzipien, die trotz aller Einschränkungen zeigen, dass auch bei denjenigen Patienten, die die Anti-IgE-Kriterien erfüllt hätten, das Medikament gleich wirksam war.

Zu den Eosinophilen-Zahlen: Das ist eine ganz wichtige Frage. Die Zulassung von Mepolizumab nennt die Zahl 150. Nach altem klinischen Verständnis, wie wir das vor 30 Jahren gedacht haben, bedeuten 150 Eosinophile eigentlich eine Eosinopenie, keine Eosinophilie. Diese Zahlen kommen daher, dass viele der erwachsenen Patienten, die dann für Mepolizumab in Betracht kommen, mit oralen Corticosteroiden behandelt werden; dadurch geht ja die Zahl der Eosinophilen herunter. Wenn wir einen Patienten einstellen und unsicher sind, versuchen wir gegebenenfalls unter stationären Bedingungen, drei Tage Pause hinsichtlich der oralen Steroide einzulegen und dann die Eosinophilenzahl zu bestimmen.

Der letzte Punkt ist Folgendes: Man kann keine Schwelle setzen; es gibt keinen Schwellenwert. Wir wissen, dass es ein Kontinuum ist. Je höher die Eosinophilenzahl liegt, umso wirksamer ist das Medikament. Ich habe meine etwas über 20 Anti-IL-5-Patienten angeschaut, die zwei eosinophile Bestimmungen hatten. Meine Patienten liegen bei durchschnittlich 700; dies so nebenbei. Dann ist das Medikament fantastisch wirksam.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel und dann Herr Köhler.

Frau Bickel: Angesichts der anderen Äußerungen habe jetzt noch einmal eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Ist es denn richtig, dass ein Einschlusskriterium eine Eosinophilenzahl über 150 war? Sie hatten ja gerade gesagt, dass das bei Kindern noch höher liegt als bei Erwachsenen. Vielleicht könnten Sie dazu noch einmal Stellung nehmen, oder vielleicht könnten Sie sagen, wie hoch sie bei den Kindern waren.

Herr Dr. Killian (Glaxo): Was wir bei den Kindern gesehen hatten, war genau das, was Frau Professor Gappa schon gesagt hatte: Wir sehen bei den Kindern höhere Eosinophilenzahlen als bei den Erwachsenen, im Mittel um 50 Eosinophile pro μl . Das deckt sich ganz gut mit der klinischen Erfahrung von Frau Professor Gappa.

Die Einschlusskriterien waren so, wie sie für unsere Studien eben immer sind. Wir haben ja eine Modellierung bezüglich der Eosinophilen vorgenommen, wo wir einen klinisch relevanten Effekt sehen. Diesen haben wir eben ab 150 Eosinophile pro μl in all den Studien, die wir gemacht haben, schon gesehen. Was wir aber auch gesehen haben, ist das, was Herr Dr. Kardos auch gesagt hat: Je höher die Eosinophilen gehen, desto effektiver wird das Medikament. Das sieht man im Prinzip hieran: Ab 300 Eosinophile ist die Reduktion der Asthmaanfälle schon ein bisschen besser als ab 150; ab 400 macht es noch einmal einen Sprung. Je höher also die Zahl der Eosinophilen ist, desto besser wirkt das Medikament. Das entspricht auch dem Wirkmechanismus, weil wir ja auf die Eosinophilen als den Verursacher der Asthmaanfälle und der Symptomatik abzielen.

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

Herr Köhler: Wir sprechen doch vom Asthma bronchiale als der häufigsten chronischen Erkrankung bei Kindern. Das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung hat jetzt eine in Deutschland über sieben Jahre durchgeführte Studie mit den Versorgungsdaten aller gesetzlich Versicherten vorgelegt. Darin findet sich für den siebenjährigen Zeitraum bis 2016 eine Inzidenz bei Kindern von 4,9 bzw. 5,1 Prozent. Wir haben beim DMP Asthma gesehen, bei dem jetzt die Kleinkinder einbezogen sind, dass wir von etwa 200 000 Kindern mit Asthma in der Gruppe der Kleinkinder pro Jahr ausgehen können, das heißt, de facto wahrscheinlich ein Drittel davon. Da ist meine Frage: Wie hoch ist denn dieser Anteil, also der Kinder mit hoher Eosinophilie, und zwar nicht nur 150, sondern wahrscheinlich 300 oder mehr, wie Frau Professor Gappa sagte, an diesen 200 000 Kindern in etwa, 1 Prozent oder gar nur im Promillebereich? Das weiß ich noch immer nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Dann fangen wir mit Herrn Hennig an, und anschließend kann Frau Gappa das finalisieren. – Mir ist es egal, wer anfängt; wer am nächsten an das Mikrofon herankommt. – Frau Gappa.

Frau Prof. Dr. Gappa (German Asthma Net): Ich bin mir jetzt nicht ganz sicher, Herr Köhler: Meinen Sie die Kleinkinder oder überhaupt die pädiatrische Asthmapopulation?

Herr Köhler: Beim DMP waren es die Kleinkinder. Da sahen wir etwa 200 000 per anno. Jetzt, beim Zentralinstitut, waren es die Kinder und Jugendlichen, und da war keine Entwicklung zu sehen, wenn man von 4,9 Prozent auf 5,1 Prozent kommt. Anders war es bei den Erwachsenen; da gab es einen Anstieg.

Frau Prof. Dr. Gappa (German Asthma Net): Ich kenne dazu tatsächlich keine Daten. Es gibt dazu spannende Fragen, die vielleicht auch aus einem solchen Register beantwortet werden könnten: Hat die Eosinophilenzahl vielleicht auch etwas mit dem Schweregrad des Asthmas zu tun? Wie spannt das über das Jahr? Wir wissen aus Studien von Kindern und Jugendlichen mit schwerem Asthma, dass das nicht konstant ist, anders als bei Erwachsenen. Abhängig davon, zu welchem Zeitpunkt von mehreren man es betrachtet, ergeben sich jeweils unterschiedliche Ergebnisse sowohl im Blut als auch im Sputum. Allerdings wissen wir, dass zum Beispiel das Setzen eines Cutoffs von 300 das Ansprechen

auf unsere übliche antiinflammatorische Therapie vorhersagt. Aber Ihre Frage in Prozentzahlen beantworten kann ich nicht. Geschätzt würde ich sagen, dass wir bei der Mehrzahl, also sprich über 50 Prozent, sicherlich irgendwann im Verlauf eine Eosinophilenzahl von über 300 haben.

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

Herr Dr. Kardos (Atemwegsliga): Vielleicht sollte man in dieser Hinsicht darauf hinweisen, weshalb wir hier sitzen: Nicht die Eosinophilenzahl ist interessant, sondern es ist interessant, dass wir den Anteil der Patienten mit unkontrolliertem Asthma und Eosinophilie sehen, weil ein Großteil der Asthmapatienten, die auch sehr gut kontrolliert sind, und dies mit einer einfachen inhalativen Therapie für 100 Euro im Quartal, ebenfalls eine Eosinophilie hat; die inhalative Cortisonbehandlung wird diese Eosinophilie nicht wahnsinnig beeinflussen. Die interessante Frage ist: Wie viel Prozent der nicht kontrollierten konsolidierbaren Asthmatiker haben eine Eosinophilie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gappa.

Frau Prof. Dr. Gappa (German Asthma Net): Auch da würde ich vom Gefühl her sagen: die absolute Mehrzahl, eher bei 75, 80 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Köhler.

Herr Köhler: Ich finde das hochinteressant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, wir machen jetzt so ein bisschen „Jugend forscht“. Der pharmazeutische Unternehmer hat an einer Stelle gesagt, jenseits aller Abgrenzungskriterien, über die wir hier gesprochen haben, er gehe mit großen Unsicherheiten von einer Patientenzahl von zweieinhalbtausend oder so aus, bis 3 000. – Frau Gappa.

Frau Prof. Dr. Gappa (German Asthma Net): Dazu möchte ich auch noch einmal bestärken, was Herr Dr. Kardos gesagt hat: Es geht nicht darum, die Eosinophilen zu behandeln, sondern eine sehr kleine Gruppe von Patienten zu identifizieren, die mit den bisher zur Verfügung stehenden Mitteln nicht zu behandeln sind, und da sind die Eosinophilen wahrscheinlich ein geeigneter Biomarker, um zu sagen: Es gibt eine Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten ansprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Ja, bitte schön, Herr Hennig.

Herr Dr. Hennig (Glaxo): Ich will nur ganz kurz noch ergänzen, so wie wir es auch im Dossier dargestellt haben und Sie es auch schon angesprochen haben: Es ist natürlich sehr schwierig, da exakte Abschätzungen vorzunehmen; –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nach der Diskussion hier glaube ich das, ja.

Herr Dr. Hennig (Glaxo): – aber die Größenordnung, die Sie auch genannt haben, Herr Professor Hecken, lag bei circa 3 000 Patienten im Kindesalter mit schwerem eosinophilen Asthma, 2 871 Kinder. Das war die Größenordnung, die ich noch einmal bestätigen möchte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Mir ist bei den Nachlieferungen der Omalizumab-Vorbehandlungen nur wichtig, dass Sie sich dabei nicht nur auf diese 200363-Studie beziehen, sondern auf alle, bei denen Kinder und Jugendliche inkludiert waren, eben auch die MENSA- und die MUSCA-Studie. Da haben wir jetzt nur den Anteil der Erwachsenen oder insgesamt der Population. Aber möglicherweise ist dieser Anteil ja bei Kindern und Jugendlichen anders, wobei es in diesem Fall ja nur Jugendlichen waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Ja, Herr Köhler.

Herr Köhler: Ich habe noch eine Frage an Frau Professor Gappa. Wenn 80, 85 Prozent der Kinder in Ihrem Patientengut, so sagten Sie, sehr hohe Eosinophilenzahlen haben, dann ist meine Frage: Wie viele von diesen Patienten mit den hohen oder sehr hohen Eosinophilen sind denn mit der normalen Stufentherapie behandelbar, und wie viele wären in einer anderen Eskalation zum Beispiel mit diesem Präparat hier zu behandeln? Wie ist das Ihrer Erfahrung nach?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gappa.

Frau Prof. Dr. Gappa (German Asthma Net): Ich glaube, eine sehr kleine Gruppe bleibt übrig, die nicht mit normalen inhalativen Therapeutika zu behandeln ist. Bei Kindern und Jugendlichen handelt es sich in der überwiegenden Mehrzahl – wir sprechen wahrscheinlich eher über 90 Prozent – um ein allergisches Asthma. Bei diesen Allergikern ist zu irgendeinem Zeitpunkt fast immer eine Erhöhung der Eosinophilenzahl nachzuweisen, was nicht bedeutet, dass sie nicht zu behandeln sind. 90 Prozent der Kinder sind bis zur Stufe 4 gut zu kontrollieren, und dann bleibt ein kleinerer Anteil übrig, bei denen ich mit der Dosis der inhalativen Therapeutika und mit der Vielzahl der inhalativen Therapeutika hochgehen muss, und dann bleibt noch wieder ein kleiner Anteil übrig, hinsichtlich derer ich über Biologika spreche, damit ich die langfristige Corticosteroid-Therapie verhindern kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Und davon dann eben die 20 Prozent oder wer weiß wie viele, die eben möglicherweise als Therapieversager oder was auch immer für den hier in Rede stehenden Wirkstoff bleiben. Das war ja die Kaskade, die man mehrfach aufgemacht hat. Okay. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch eine kurze Frage zu Omalizumab. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, Herr Kardos, wird bei den Kindern erst einmal Omalizumab ausprobiert. Würde man, wenn das nicht funktioniert, dann unmittelbar in die nächste Therapie gehen, oder wartet man? Ich habe gerade mal in die Einschlusskriterien der Studie 200363 geguckt. Da steht, dass die Behandlung von Omalizumab innerhalb der letzten 130 Tage ein Ausschlusskriterium war. Passt das zusammen, oder ist das ein Widerspruch?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kardos.

Herr Dr. Kardos (Atemwegsliga): Es passt zusammen. Man hat keine Erfahrung gehabt, wie lange man nach Beendigung einer Biologika-Therapie warten muss, bis man das zweite Biologikum gibt. Es hieß – ein Erfahrungswert aus dem Bauch –, man sollte drei Monate warten. In einem einzigen verzweifelten Fall haben wir nach vier Wochen, also nach einem Monat, als die fällige Anti-IgE-Spritze gekommen wäre, Anti-IL5 gespritzt. Der Patient hat es gut vertragen, keine Probleme. Heute sieht man das etwas lockerer. Ich glaube, wenn man vier Wochen, maximal acht Wochen abwartet, dann wird man das nächste Biologikum geben können. Eine klassische Halbwertszeit wie bei anderen Tabletten gibt es nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Die 130 Tage waren also im Prinzip ge-griffen? – Ja, okay. – Herr Killian.

Herr Dr. Killian (Glaxo): Die Festlegung dieser 130 Tage war eine reine Sicherheitsmaßnahme, weil wir es einfach nicht wussten. Wir wissen ja nicht, was passiert, wenn zwei Antikörper gleichzeitig im Blut zirkulieren. Deswegen war das einfach eine Sicherheitsmaßnahme in den Studien, die wir hatten. Ich muss schon wieder die OSMO-Studie zitieren. Ich habe das Gefühl, sie ist heute irgendwie der Dauerbrenner, zumindest bei mir. Diese Studie hatte auch zum Ziel, herauszufinden, wie schnell wir von Omalizumab auf Mepolizumab umstellen können. Es waren wirklich zwei Wochen, vier Wochen – je nachdem, wie das Dosierintervall von Omalizumab gewesen ist –, innerhalb derer die Patienten dann direkt umgestellt worden sind. Dennoch haben wir da keinerlei Sicherheitsbedenken gesehen. Man kann also, basierend auf den Daten aus der OSMO-Studie, wirklich sofort umstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – So, ich schaue einmal in die Runde. Weitere Fragen? – Keine. Dann, wenn Sie möchten, Herr Killian oder wer auch immer, können Sie noch einmal kurz zusammenfassen. – Bitte schön.

Herr Dr. Killian (Glaxo): Vielen Dank für die sehr angeregte Diskussion an Herrn Professor Hecken und natürlich auch an alle Anwesenden.

Ich fasse einfach nur kurz aus unserer Sicht zusammen, was die relevanten Punkte sind. Ich glaube, wir konnten darlegen, dass das schwere refraktäre eosinophile Asthma auch bei Kindern, selbst wenn es nicht viele sind, eine Erkrankung ist, die für diese Patienten sehr schwerwiegend ist, sodass auch ein hoher medizinischer, therapeutischer Bedarf für diese Kinder besteht. Steroide – dies haben wir auch diskutiert – sollten die letzte Alternative für diese Patienten sein. Auch eine Stoßtherapie, so hatten wir besprochen, hat Nebenwirkungen, die eben von den oralen Stereoiden bekannt sind. Deswegen brauchen wir da einfach auch eine sicherere und besser wirksame Therapie, die aus unserer Sicht mit Mepolizumab vorliegt. Anhand der dargelegten Daten – wie gesagt, es sind nicht viele, aber zumindest liegen welche vor – sehen wir keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit und sind deswegen überzeugt, dass dieser Transfer des Zusatznutzens stattfinden sollte, vor allem, um den Zugang zu Mepolizumab im klinischen Alltag zu gewährleisten. – Damit sage ich Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Killian. – Meine sehr verehrten Damen und Herren, danke, dass Sie da waren und unsere Fragen beantwortet haben. Wir werden das natürlich zu wägen haben und in unsere Entscheidung einbeziehen, was jetzt hier in der letzten guten Stunde diskutiert worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 14:45 Uhr