

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff: Dupilumab (D-482)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Januar 2020
von 13:59 Uhr bis 15.21 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen für die Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Garbe
Frau Dr. Kenngott
Frau Dr. Niemann
Frau Zietze

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Frau Wilmer
Herr Dr. Ziegler

Angemeldeter Teilnehmer für die Firma **Circassia AG**:

Herr Dr. Bremen

Angemeldete Teilnehmerinnen für die Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Jensen
Frau Meyer

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Atemwegsliga e. V.**:

Herr Dr. Kardos
Frau Dr. Butt

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Schinzel
Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmer für **Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) + Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)**:

Herr Prof. Dr. Lommatzsch

Angemeldeter Teilnehmer für das **Allergie-Centrum-Charité**:

Herr Prof. Dr. Bergmann

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Mühlbauer
Herr Prof. Dr. Rascher

Angemeldete Teilnehmerinnen für die Firma **GlaxoSmith Kline GmbH & Co. KG**:

Frau Bednorz
Frau Dr. Wacker

Angemeldeter Teilnehmer für die **Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)**:

Herr Prof. Dr. Kopp

Angemeldeter Teilnehmer für das **Pneumologisch/onkologisch/internistische Studienzentrum-Leipzig**

Herr PD Dr. Geßner

Angemeldeter Teilnehmer für das **Allergie- und Asthma-Zentrum Westend**:

Herr Prof. Dr. Kleine-Tebbe

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:59 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Zunächst einmal ein frohes neues Jahr. Wir haben erst den 6. Januar, das geht noch. Wir sind heute im §-35-a-Verfahren, neues Anwendungsgebiet für Dupilumab: Asthma. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. November 2019. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, dann die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Atemwegsliga, die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie, die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, Herr Prof. Bergmann vom Allergie-Centrum der Charité in Berlin, Herr Privatdozent Dr. Geßner vom Studienzentrum Leipzig, Herr Prof. Dr. Kleine-Tebbe vom Allergie- und Asthma-Zentrum Westend Berlin, AstraZeneca, Circassia AG, Novartis Pharma, GlaxoSmithKline GmbH, der BPI und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, weil wir ein Wortprotokoll führen, die Anwesenheit kontrollieren, damit das entsprechend protokolliert werden kann, zugleich der geschäftsleitende Hinweis, dass Sie nachher, wenn Sie das Wort ergreifen, bitte jeweils Ihren Namen und die entsendende Fachgesellschaft oder das entsendende Unternehmen nennen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, für Sanofi-Aventis, müssten da sein Frau Dr. Garbe, Frau Dr. Kenngott, Frau Dr. Niemann und Frau Zietze, ja, für die Deutsche Atemwegsliga Herr Dr. Kardos. Frau Dr. Butt ist nicht da, sie fehlt. Für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin Herr Prof. Lommatzsch, für das Allergie-Centrum hier aus Berlin von der Charité Herr Prof. Bergmann, für die AkdÄ Herr Prof. Mühlbauer – den habe ich gesehen – sowie Herr Prof. Rascher, jawohl. Für die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie müsste Herr Prof. Kopp da sein. Er fehlt aber noch, wie ich sehe. Herr Privatdozent Dr. Geßner aus Leipzig, von den pharmazeutischen Unternehmen für Novartis Frau Wilmer und Herr Dr. Ziegler, für Circassia Herr Dr. Bremen und Herr Bauch, jawohl. Für AstraZeneca müssten da sein: Frau Jensen und Frau Meyer, ja, Herr Dr. Schinzel für den BPI und Herr Dr. Wilken, dann haben wir Frau Bednorz und Frau Dr. Wacker für Glaxo. Dann müsste für das Allergie-Centrum Westend Herr Prof. Dr. Kleine-Tebbe da sein und für den Verband der forschenden Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch. – Jetzt habe ich aber nicht alle aufgerufen, die hinten sitzen, oder hat jeder einen Aufruf erfahren? – Dann ist es gut. Ich begrüße Sie nochmals ganz herzlich und würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einführend zu der Bewertung des IQWiG vom 28. November 2019 Stellung zu nehmen. Wer macht das? – Bitte schön, Frau Dr. Garbe.

Frau Dr. Garbe (Sanofi-Aventis): Sehr geehrter Herr Prof. Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Auch von uns erst einmal ein gesundes frohes neues Jahr! Vielen Dank für Ihre einleitenden Worte und die Gelegenheit, in diesem Rahmen die noch offenen Fragen für die Nutzenbewertung von Dupilumab für das Anwendungsgebiet Asthma klären zu können. Zu Beginn möchte ich Ihnen gerne unsere Delegation vorstellen. Von links nach rechts haben wir Frau Dr. Niemann; sie verantwortet die Medizin im Bereich Immunologie und Atemwege, Frau Zietze und Frau Dr. Kenngott waren maßgeblich verantwortlich für das Nutzendossier und die Stellungnahme. Ich leite den Bereich evidenzbasierte Medizin bei Sanofi.

Dupilumab wurde 2017 erstmals im Anwendungsgebiet atopische Dermatitis bei Erwachsenen zugelassen. Der bedeutende Vorteil dieser Therapie wurde in der Nutzenbewertung des G-BA durch einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bestätigt. Seit der Erstzulassung erhielt Dupilumab

drei Indikationserweiterungen, nicht nur im Anwendungsgebiet Asthma, sondern auch bei der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen und zur Behandlung der chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolyphen.

Nun aber erst einmal zum Anwendungsgebiet Asthma: Im Anwendungsgebiet Asthma ist Dupilumab für eine ganz spezifische Patientenpopulation zugelassen, nämlich für schwer betroffene Patienten ab zwölf Jahren mit einer zugrunde liegenden Typ-2-Inflammation, charakterisiert durch erhöhte Werte von Eosinophilen im Blut oder durch erhöhte fraktionierte ausgeatmete Stickstoffmonoxidwerte. Wir werden diese im Folgenden FeNO-Werte nennen. Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma haben meist eine sehr lange Krankheitsgeschichte und in der Regel bereits zahlreiche erfolglose Therapien bzw. Therapieversuche hinter sich gebracht. Diese Patienten leiden täglich unter ihren Asthmasymptomen, insbesondere unter der Luftnot und Erstickungsangst sowie der andauernden Gefahr einer erneuten schweren Exazerbation. Zudem ist in der Regel die Belastungsfähigkeit deutlich eingeschränkt, was diese Patienten sowohl im beruflichen als auch im sozialen Leben erheblich negativ beeinflusst. Es besteht besonders für diese schwerkranken Patienten ein hoher medizinischer Bedarf.

Dupilumab ist eine wichtige neue Therapieoption im Anwendungsgebiet Asthma mit einem innovativen Wirkmechanismus. Als Antikörper, der sowohl Interleukin-4- als auch die Interleukin-13-Signalwege hemmt, beeinflusst Dupilumab gleich zwei entscheidende Botenstoffe im Krankheitsmechanismus der Typ-2-Inflammation. Dupilumab ist damit sowohl für Patienten mit schwerem allergischem Asthma als auch für Patienten mit eosinophilem Asthma geeignet, sofern eines der beiden Biomarkerkriterien der Zulassung erfüllt wird. Das Vorliegen eines hohen FeNO-Wertes identifiziert dabei Patienten, die Asthma mit einer Typ-2-Inflammation aufweisen und die in ganz besonderem Maße von einer Behandlung mit Dupilumab profitieren können.

Für Patienten mit schwerem Asthma kommen die Therapieoptionen der letzten Stufe im Stufenschema der Leitlinien infrage. Dazu zählt neben der Therapie mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden, langwirksamen Bronchodilatoren und langwirksamen Anticholinergika auch die Biologika-Therapie mit Omalizumab oder mit Anti-IL-5-Therapien. Viele Patienten im Anwendungsgebiet sprechen jedoch nicht ausreichend auf die Biologika-Therapien an oder sind für eine Therapie aufgrund der Zulassungskriterien nicht indiziert und müssen daher dauerhaft mit oralen Kortikosteroiden, kurz OCS, behandelt werden. Laut Leitlinie sind OCS die letzte Therapieoption für Patienten, die trotz der genannten Therapiealternativen keine ausreichende Asthmakontrolle erfahren. Daher sehen wir im Übrigen auch die zVT bei der OCS-Reduktionsstudie VENTURE als umgesetzt an. Diese Patienten bekommen alle bereits dauerhaft OCS und haben keine Möglichkeit mehr zur weiteren Therapieeskalation.

In der VENTURE-Studie wurde die OCS-Dosis schrittweise gesenkt, konnte jedoch bei Verlust der Asthmakontrolle oder ärztlichen Bedenken auch wieder erhöht werden; eine patientenindividuelle Therapieanpassung war somit gewährleistet. Aufgrund des hohen Risikos an Nebenwirkungen und Langzeitschäden von OCS ist ein Vermeiden oder aber die Reduktion einer bestehenden OCS-Therapie, wie in dieser Studie umgesetzt, ein wichtiges Therapieziel im Anwendungsgebiet. In der VENTURE-Studie konnte gezeigt werden, dass durch die Therapie mit Dupilumab die jährliche Exazerbationsrate sowie die notwendige OCS-Dosis deutlich reduziert werden konnten. Mehr als 50 % der Patienten konnten bei gleichzeitigem Aufrechterhalten der Asthmakontrolle nach 24-wöchiger Behandlung mit Dupilumab auf eine dauerhafte OCS-Gabe verzichten und über 70 % konnten ihre OCS-Dosis auf weniger als 5 mg reduzieren. Gleichzeitig verbesserte sich die Lungenfunktion der Patienten, die mit Dupilumab therapiert wurden, spürbar.

Zusammenfassend lässt sich daher sagen, dass Dupilumab für Patienten, deren weitere Möglichkeiten der Therapieeskalation bereits ausgeschöpft sind, eine neue wichtige Therapieoption darstellt und insbesondere im Hinblick auf die Reduktion der OCS-Dosis die Reduktion von Exazerbationen sowie die Verbesserung der Lungenfunktion und Asthmakontrolle einen patientenrelevanten Zusatznutzen aufweist. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns jetzt auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Garbe, für diese Einführung. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank, Frau Garbe, noch einmal für die Darstellung Ihrer Position. Ich würde gern sofort auf die VENTURE-Studie zurückkommen; die Sie jetzt prominent angesprochen haben. In Ihrer Stellungnahme gibt es zunächst eine Anmerkung, die vielleicht auf einem Missverständnis unseres Berichts beruht. Deshalb möchte ich das richtigstellen. Sie schreiben, dass wir in unserem Bericht die Therapieanpassung, die in der VENTURE-Studie ermöglicht wird, als Umsetzung der zVT einstufen würden. Das ist nicht richtig. Es ist richtig, dass das die einzige Studie ist, in der überhaupt eine irgendwie geartete Anpassung der Therapie passiert, nämlich das OCS wird abgesenkt, aber das sehen wir mitnichten als Therapieeskalation an, die die zVT darstellen sollte.

Sie haben beschrieben, dass aus der Tatsache, dass die Patienten mit einer OCS-Behandlung in die VENTURE-Studie hineingehen, geschlossen werden kann, dass alle Therapieoptionen ausgeschöpft sind. Leider legen Sie dazu keine Daten vor. Wir haben keine Daten für die Vorbehandlung dieser Patienten; deshalb können wir nicht einschätzen, ob die Therapieoptionen ausgeschöpft sind. Gleichzeitig gibt es, wenn man sich die Patienten der VENTURE-Studie anschaut, für all die Therapieoptionen, die Bestandteile der zVT des G-BA sind, nämlich für das Tiotropium, für Omalizumab und auch für die Interleukin-5-Inhibitoren jeweils mehr oder weniger große Patientengruppen, die die Voraussetzungen für eine Behandlung mit diesen Optionen der zVT erfüllen. Das sehen wir nach wie vor, auch nach Ihrer Stellungnahme, nicht umgesetzt. Wir können aus den Daten, die Sie uns vorgelegt haben, nicht nachvollziehen, dass die Patienten, für die diese anderen Therapieoptionen grundsätzlich geeignet sind, in dieser Studie abschließend in der Vorbehandlung ausgeschöpft gewesen wären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Kenngott.

Frau Dr. Kenngott (Sanofi-Aventis): Vielen Dank für die Frage. – Ich möchte gern noch einmal auf die VENTURE-Studie eingehen. Wie wir in der Stellungnahme und im Dossier dargestellt haben, sind wir schon der Meinung, dass die Patienten, die in die VENTURE-Studie eingehen, schwerstkranke Patienten sind. Sie haben teilweise eine Krankheitsdauer von über 20 Jahren. Das heißt, wir haben hier Patienten, die schon eine ganze Reihe von Therapien versucht haben. Die Patienten bekommen dauerhaft OCS und sind trotzdem noch unkontrolliert, haben eine unkontrollierte Asthmaerkrankung. Darum, denke ich, kann man davon ausgehen, dass diese Patienten wirklich schwerst betroffen sind. Aufgrund der langen Krankheitsdauer und des Einsatzes von OCS als letzter Therapieoption kann man daher daraus schließen, dass die weiteren Therapiemöglichkeiten, die vor OCS sozusagen in der Leitlinie genannt werden, hier ausgeschöpft sind.

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

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI + DGP): Nach meiner klinischen Erfahrung ist es so, dass heutzutage das Prednisolon oder die oralen Steroide die „letzte Wiese“, eine absolute Verzweiflungstat sind. Wenn man heute jemandem noch über 12 mg Prednisolon pro Tag geben muss – und das war der Mittelwert in der VENTURE-Studie –, dann heißt das, dass dort im Prinzip alles ausprobiert wur-

de, was irgend möglich ist, weil man jemanden nicht guten Gewissens auf 12 mg setzen kann, ohne alles probiert zu haben. Man muss wissen, dass überall Studienzentren beteiligt waren, die langjährige Erfahrungen mit Asthma haben. Diesen Zentren zu unterstellen, dass sie nicht alles probiert hätten, bevor sie zur letzten, allerletzten Wiese gehen, die massive Nebenwirkungen haben, verkennt die klinische Realität komplett. Wenn ich das mit einem Handwerker vergleiche, dann würde ich sagen: Wenn Sie einem Handwerker, der sagt, ich komme mit einer Schraube nicht zurecht, sagen, Sie hätten mal einen Kreuzschraubenzieher oder einen Schlitzschraubenzieher nehmen sollen, dann wird Ihnen ein Handwerker sagen: Diese Geräte kenne ich, und die habe ich auch schon eingesetzt. Das heißt, wir müssen davon ausgehen, dass hier Ärzte zu Gange waren, und dass die, bevor sie zu dieser letzten Tat schreiten, alles ausprobiert haben. Deshalb meine ich nicht, dass man vorher in einer Studie nachweisen muss, dass Ärzte alles Mögliche getan haben, bevor sie zur schrecklichsten Waffe greifen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann hoffe ich einmal, dass Ärzte den Werkzeugkoffer besser benutzen als Handwerker. Der Vergleich ist, glaube ich, nicht immer zutreffend – bezogen auf die Handwerker, Herr Prof. Lommatzsch. – Herr Prof. Mühlbauer und dann Frau Bickel.

(Zuruf)

Ich will zunächst einmal die Kliniker haben, bevor Frau Bickel ihre Fragen stellt.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich stimme Herrn Lommatzsch zu. Grundsätzlich ist eine orale Kortikoid-Therapie zu vermeiden. Es geht auch überhaupt nicht darum, dass man den Wirkmechanismus dieser neuen Substanz bezweifelt, sondern es geht darum, wie man ihn einschätzt und welchen Zusatznutzen man findet. An all dem, was eben gesagt wurde, ist aus Sicht der AkdÄ etwas dran, aber aus Gründen der Evidenz – und das bedeutet Beweis und nichts anderes – muss man sagen, die Studie, die das nachweisen würde, ist so nicht durchgeführt worden. Wir sehen das tatsächlich nur bei einem kleinen Prozentsatz der Patienten, sowohl in der Vortherapie als Eingangsbedingung als auch während der Studie, sozusagen als Eskalation nicht gewährleistet. Das heißt, es kann schon sein, aber wir wissen es nicht. So war eben die Studie nicht angelegt.

Wenn man sagt, man hat zwei wirksame Prinzipien, damit kommt der Patient nicht klar, ich lasse ihn in der einen Gruppe bei diesen beiden Prinzipien und gebe in einer zweiten Vergleichsgruppe, also der Verum-Gruppe, etwas dazu, von dem ich aus Vorstudien weiß, dass da was passiert; dann muss ich mich nicht wundern, was passiert. Aber ich weiß nicht, was passiert wäre, wenn ich andere Variablen, andere Eskalationsstrategien getroffen hätte. Ich stimme Herrn Lommatzsch zu, dass schon die Annahme stimmt, dass das schwerkranke Patienten waren, ohne jeden Zweifel, aber wir wissen es durch diese Studie nicht. Dann muss der ärztlich-pharmakologische Blick auch noch sagen: Wir haben durchaus eine neue therapeutische Substanz, wir haben ein, sagen wir, durch die Zulassungsstudien mit Sicherheit noch nicht voll beschriebenes UAW-Profil oder in Kenntnis über das UAW-Profil, wir haben das Hypereosinophilie-Syndrom, das ist selten, aber es ist gefährlich, und das Ganze vor dem Hintergrund, dass dann der therapeutische Effekt letztendlich, sagen wir einmal, an der Grenze zur klinischen Relevanz ist. Das heißt, wir haben ein Therapieprinzip hinzugegeben, von dem wir wissen, dass es etwas bewirkt, aber der Effekt ist relativ klein, und ich glaube, da übergebe ich, wenn ich das darf, gleich an Herrn Prof. Rascher, der das aus einer klinischen Position noch etwas besser beschreiben kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Prof. Rascher. Dann kommt noch Herr Dr. Kardos für die Atemwegsliga, danach kann Frau Bickel ihre Frage stellen.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Wenn man sieht, dass sich die FEV1 um 0,33 Punkte verbessert – in der Placebogruppe waren es 0,06 –, ist das kein sehr gravierender therapeutischer Effekt. Auch die Patientenbewertungen – das machen Sie auch, wie sie betroffen sind oder wie die Verbesserung ist – sind nicht besonders eindrucksvoll. Natürlich ist das eine Patientengruppe, die etwas selektiv ist. Man muss auch sagen – das habe ich jedenfalls aus den Daten so gesehen –, dass die sogenannten Aus-therapierten eigentlich eine kleine Gruppe der VENTURE-Gruppe sind, vielleicht 20 %. Dann reden wir davon – – Das waren 17, 23 und 18 %. Dann haben wir von 210 Patienten – so habe ich die Datenlage gesehen – vielleicht 20, 40 Patienten, auf die wir uns eigentlich beziehen können, wenn wir von der zweckmäßigen Vergleichstherapie sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Rascher. – Jetzt habe ich Herrn Kardos, dann Herrn Prof. Lommatzsch, dann noch einmal Frau Kenngott dazu und dann Frau Bickel mit ihrer weiteren Frage. – Herr Kardos.

Herr Dr. Kardos (Atemwegsliga): Ich möchte gleich zur Lungenfunktion Stellung nehmen, was beim G-BA kein beliebter Parameter ist, aber wir Pneumologen lieben das. Auf jeden Fall ist es so, dass Biologika Bronchodilatoren sind, und unter den verfügbaren Biologika ist Dupilumab das Mittel, das in den Studien die beste Bronchialerweiterung gezeigt hat, in etwa 200 ml bei diesen schwerkranken Patienten. Der nächste Punkt ist, dass eine orale Kortikosteroidtherapie, wie die Angelsachsen sagen, so toxisch ist, dass eine Reduktion dieser Therapie auf jeden Fall einen riesen klinischen Vorteil bedingt – für den Patienten und auch für den Arzt. Ich finde, die VENTURE-Studie ist mit der Reduktion der systemischen Steroidtherapie doppelt so häufig, doppelt so hoch möglich wie unter Placebo. Es ist schon ein Riesenvorteil.

Mein letzter Punkt wäre: Wenn jemand orale Kortikosteroide hat, langwirksame Betamimetika und ICS mittel-hoch-hoch dosiert, dann bleibt so wahnsinnig viel nicht mehr für die Eskalation der Therapie. Wir haben in unserer Stellungnahme geschrieben, dass andere Biologika zwar möglich wären, aber nicht unproblematisch sind. Omalizumab deckt nur einen kleinen Teil dieser Patienten ab. Wir wissen leider nicht genau, darauf wurde schon hingewiesen, wie groß dieser Anteil ist. Dazu fehlen die Daten. Ich meine, Asthma ist eine außerordentlich heterogene Erkrankung, bei der selbst diese TH2 oder T-hoch-Asthma nicht ganz uniform sind, und wir werden Patienten haben – – Ich habe ein Zitat beigefügt, wo in einem großen Zentrum in Mainz etwa 20 % der Patienten auf eine Biologika-Therapie nicht ansprechen. Es ist sicherlich ein Riesenvorteil, wenn man ein Biologikum hat und das anwenden kann, das einen etwas anderen Wirkungsmechanismus bringt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Prof. Lommatzsch, Frau Kenngott, dann Frau Bickel, Frau Wenzel-Seifert und Frau Wieseler.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI + DGP): Zwei Dinge möchte ich anmerken. Erstens. Bei Patienten mit schwerem Asthma ist die Lungenfunktion nur ein sehr marginaler Parameter. Es ist schön, wenn sie sich verbessert, aber wir haben massive klinische Vorteile für Patienten, die manchmal überhaupt keine lungenfunktionelle Verbesserung haben, aber doch klinisch massiv profitieren. Das heißt, die FEV1 ist aus meiner Erfahrung nicht der relevanteste Parameter für Patienten mit schwerem Asthma. Natürlich muss es in Studien laufen, natürlich muss das geprüft werden. Für mich ist es aber nicht der entscheidende Parameter.

Das Zweite aber ist, dass man nicht sagen kann, dass der Effekt des Medikamentes marginal ist. Der eine Punkt ist, dass man sich Studien anschaut, dass man sich Zahlen anschaut, und der andere Punkt ist, dass man die Patienten sieht. Die eine Welt, über die ich hier berichte, ist die Patientenwelt.

Sie haben Patienten, die massiv eingeschränkt sind. Die können nicht zur Arbeit gehen, haben nächtliche Luftnot. Das sind keine Patienten, die irgendwie leicht eingeschränkt sind. Das sind schwergradig eingeschränkte Patienten. Wenn die Patienten jetzt plötzlich wieder zur Arbeit können, plötzlich wieder Lebensqualität haben, dann ist das kein marginaler Gewinn, sondern aus meiner Sicht ein großer Sprung. Deshalb muss man, finde ich – und das ist ganz wichtig hier beim G-BA –, auch die klinische Seite sehen, die Seite der Patienten, die massiv klinisch profitieren. Deshalb will ich hier nur sagen: Es ist nicht nur möglich, auf irgendwelche Zahlen zu schauen, man muss auch auf die Patienten schauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kenngott, dann Frau Bickel, Frau Wenzel-Seifert, Frau Wieseler und dann Herr Prof. Mühlbauer oder Herr Prof. Rascher.

Frau Dr. Kenngott (Sanofi-Aventis): Ich möchte gern auf zwei Punkte, die jetzt genannt wurden, eingehen. Der erste Punkt wäre der Punkt zur Eosinophilie und der zweite zur Umsetzung der zVT der VENTURE-Studie. Zur Eosinophilie ist zu sagen: Ja, wir sehen diese Ereignisse in den Studien, und haben diese auch im Dossier dargestellt. Es ist unbestreitbar, dass eine der Wirkungen von Dupilumab diejenige ist, dass molekularbiologisch der Eintritt von Eosinophilen ins Gewebe verhindert wird, und das sehen wir auch. Wir sehen aber keine Effekte auf andere Nebenwirkungen, und darum ist dieser Laborparameter, dieses Ereignis, in diesem Fall auch nicht als patientenrelevant einzuschätzen.

Der zweite Punkt: Zur Umsetzung der zVT möchte ich vielleicht noch einmal näher auf die Komponenten eingehen. Die erste Komponente, die schon genannt wurde, ist das LAMA bzw. Tiotropium. Hier ist es so, dass in der VENTURE-Studie tatsächlich der Einsatz von LAMA oder Tiotropium erlaubt war. Wir haben 22,5 % der Patienten, die in der Studie auch LAMA einnahmen. Das heißt, es war für die Patienten durchaus möglich, diese Therapie zu erhalten. Wie schon eingangs erwähnt, sprechen wir von Patienten, die sehr schwer erkrankt sind, die schon sehr lange diese Erkrankung haben. Daher ist durchaus davon auszugehen, dass die Patienten, die zum Studienzeitpunkt kein LAMA erhalten, dass hier zumindest eine Therapie mit LAMA im Vorwege des Einschlusses in die Studie in Betracht gezogen wurde. Leider liegen uns, wie Sie gesagt haben, keine konkreten Daten vor, wie viele Patienten vorher LAMA versucht haben, aber wir gehen davon aus, dass ein wesentlicher Anteil der Patienten schon mit LAMA therapiert wurde.

Die zweite Komponente ist das Omalizumab. Hier haben wir versucht, den Punkt in der Stellungnahme deutlicher herauszuarbeiten. Tatsächlich sind in der VENTURE-Studie circa 44 % der Patienten als Patienten mit schwerem allergischem Asthma zu bezeichnen. Das heißt, das sind Patienten, die prinzipiell für Omalizumab infrage kämen. Allerdings ist bei dem Einsatz von Omalizumab eine ganze Reihe an Kriterien zu beachten. Das sind die Therapiehinweise, also die Kriterien des Therapiehinweises des G-BA, und auch die Kriterien, die in der Zulassung so vorgeschrieben sind. Wir haben uns in der Stellungnahme diese Kriterien ganz genau angeschaut und sehen in der VENTURE-Studie lediglich 21,5 % der Patienten, die tatsächlich für eine Therapie mit Omalizumab infrage kämen. Das heißt, das sind doch relativ wenige, die in dieser Studie sind. Dazu ist auch noch zu sagen – derselbe Punkt gilt bei diesen Patienten auch –: Patienten, die prinzipiell für Omalizumab infrage kommen – hier können wir in der VENTURE-Studie davon ausgehen, dass im Vorwege bereits geprüft wurde, ob eine Therapie infrage kommt und ob diese Patienten prinzipiell von dieser Therapie profitieren könnten –, das heißt die tatsächliche Zahl liegt wahrscheinlich sogar unter 21,5.

Die dritte Komponente, die zu nennen ist, wären die Anti-IL-5-Therapien. Hier ist es tatsächlich so, dass diese Therapien die neueste Therapiemöglichkeit darstellen, und die Therapien standen in der

Studie nicht zur Verfügung. Die Anti-IL-5-Therapien sind ausschließlich für Patienten mit eosinophilem Asthma zugelassen. Da sind auch unterschiedliche Grenzwerte anzusetzen. In der Darstellung der VENTURE-Studie im Dossier haben wir diesen Punkt insofern berücksichtigt, als dass wir zusätzlich zur Gesamtpopulation auch die EOS-high-Population, also Patienten mit hohen eosinophilen Werten, genauso wie die FeNO-high-Population, also Patienten mit hohen FeNO-Werten, die besonders von Dupilumab profitieren, dargestellt haben. Bei allen drei Populationen sehen wir durchweg konsistente Effekte, also die Effekte sind nicht nur in der Gesamtpopulation, sondern in allen drei Populationen zu beobachten. Daher können wir tatsächlich von konsistenten Effekten in dieser Population der VENTURE-Studie ausgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kenngott. – Jetzt haben wir Frau Bickel – Herr Bergmann, ich habe Sie auf der Liste –, Frau Wenzel-Seifert, Frau Wieseler, Herr Mühlbauer, Herr Rascher und Herr Bergmann.

Frau Bickel: Für mich stellt sich die Frage – das ist die Frage sowohl an den pharmazeutischen Unternehmer als auch an die Kliniker –: Die spannende Frage ist doch: Wenn man die anderen Antikörper zur Verfügung gehabt hätte, wie würde sich der Zusatznutzen gestalten? Die OCS-Therapie ist kein Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr. Dafür haben wir uns alle hier im Gremium eingesetzt. Gemäß den Leitlinien ist es immer weiter nach hinten gerutscht. Das heißt, vorrangig werden in dieser Stufe eher die Antikörper eingesetzt oder eine Eskalation mit Tiotropium. Da kann man vielleicht noch davon ausgehen, dass sie das hatten, aber zumindest die Antikörper. Diesen Stellenwert wissen wir jetzt nicht. Was ist eigentlich der Stellenwert Ihrer Therapie mit Dupilumab versus Mepolizumab beispielsweise? Ich würde jetzt gerne die Kliniker fragen. Sagen wir einmal, wir hätten das Dupilumab noch nicht zur Verfügung. Was hätten Sie denn eingesetzt? Hätten Sie wirklich OCS eingesetzt? Das ist doch hier die Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann fangen wir mal an. Ich habe Herrn Geßner, der sich sofort dazu gemeldet hat, und Herrn Kardos, dann können wir die anderen noch durchgehen. – Herr Geßner, bitte.

Herr PD Dr. Geßner: Ich denke, das ist ein wichtiger Aspekt, dass man sagen kann: Es ist nicht in den Studien direkt geprüft worden. Ich sehe eine direkte Prüfung an dem Punkt als schwierig an, weil im Endeffekt im Studiendesign – – Wie will man es planen? Eine Doppeltherapie mit Antikörpern halte ich aus klinisch-ethischen Aspekten für sehr schwierig. Das, was wir haben, ist aus meiner Sicht ein indirekter Vergleich, und der besteht darin, dass wir sehen konnten, dass unter den Biologika Mepolizumab, Benralizumab, Reslizumab orale Steroide eingespart werden. Wir haben ganz klar gesehen: Exazerbationen werden vermieden, und wir haben den klinischen Vorteil gesehen.

Ein Gleiches sehen wir hier auch, dass im Endeffekt Exazerbationen vermieden werden. Wir sehen ebenfalls eine Einsparung der Steroide. Das heißt also, für mich gibt es da den indirekten Vergleich und einen vergleichbaren Nutzen. Zur Auswahl der Patienten aus klinischer Sicht muss man einmal ganz einfach sagen: Bevor ich einen Patienten in eine Studie nehme, der eine Stufe 5 therapiert, habe ich so etwas wie Tiotropium in Stufe 4 in jedem Fall getestet. Das ist also mein Standard in der Therapie. Wenn sie es nicht haben, haben sie es nicht vertragen oder keinen Effekt gehabt. Aber auch diese anderen Optionen mit Einschränkungen der möglichen Therapien sind sicher bei diesen Patienten getestet worden. Wir haben gelernt, dass leider die Biologika für einen schmalen Kreis von Patienten helfen und nicht für alle. Somit ist hier eine Erweiterung für Typ 2 eine echte Ergänzung und ein Vorteil. Das sehen wir im klinischen Alltag bei der Anwendung auch. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hat sich Frau Niemann für den pharmazeutischen Unternehmer noch gemeldet, dann Herr Kardos und dann noch einmal AkdÄ. – Frau Niemann.

Frau Dr. Niemann (Sanofi-Aventis): Ich würde gern noch auf zwei Aspekte eingehen, zum einen auf OCS. Wir wissen aus unterschiedlichsten Daten, dass orale Kortikosteroide leider immer noch Asthmapatienten verschrieben werden, die schweres Asthma haben. Allein das zeigt eigentlich, dass da noch ein Amendment Medical Need ist. Jetzt war auch die Frage: Was ist der Unterschied Dupilumab versus die anderen Biologika? Wir haben ganz klar innerhalb der Patientenpopulation, die für Dupilumab geeignet wäre, in der Stellungnahme dargelegt, dass es vier Populationen gibt, die stark profitieren würden. Das sind einmal allergische Asthmapatienten mit hohem eosinophilen oder hohem FeNO. Gerade bei allergischem Asthma ist es oft so, dass hohe FeNO-Werte erreicht werden, die für Omalizumab aufgrund der bereits genannten Einschränkungen nicht geeignet wären.

Dann gibt es die Patienten, die zwar eosinophiles Asthma haben, das nicht allergisch ist, die aber einen sehr hohen FeNO-Wert haben, wodurch man medizinisch sehr gut sieht, dass diese Patienten oder dieses Asthma für IL-13 getriggert ist. Das heißt, diese Patienten würden deutlich von Dupilumab profitieren. Dann haben wir Patienten, die weder allergisch noch eosinophil sind, aber einen deutlich erhöhten FeNO-Wert haben. Auch diese Patienten würden von Dupilumab profitieren, und vor allem wäre Dupilumab für diese Patienten die einzige Lösung. Vor der Zulassung von Dupilumab konnte man diesen Patienten beispielsweise nur eine Dauertherapie mit oralen Kortikosteroiden anbieten. Dann haben wir die vierte Variante, die im Endeffekt gar keine Möglichkeit, der weiteren Therapieeskalation mehr hat.

Zusammenfassend kann man also sagen, dass Dupilumab durchaus auch für die Patienten mit schwerem Asthma noch einen Mehrwert bringen wird.

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

Herr Dr. Kardos (Atemwegsliga): Ich möchte direkt auf Ihre Frage antworten. Selbstverständlich hätte ich, solange Dupilumab nicht auf dem Markt war – und das war es nicht –, bei diesen Patienten entweder Anti-IL-5 oder, wenn die Voraussetzungen erfüllt wären, in erster Linie Omalizumab ausprobiert. Damit haben wir die meisten Erfahrungen. Wenn das nicht erfüllt ist – Ich möchte aus klinischer Sicht darauf hinweisen: Es reicht nicht, dass jemand einen IgE-Spiegel hat, dass er gewichtsmäßig die Voraussetzungen erfüllt und auch im Pricktest gegen ein perenniales Allergen allergisch ist. Man muss irgendwie überzeugt sein, dass dieses perenniale Allergen, das reagiert hat, auch für sein Asthma verantwortlich ist, mit anderen Worten: klinisch aktuell ist. Aber das schränkt die Anwendung etwas ein. IL-5 würde ich als erstes Medikament sofort verschreiben. Ich würde das auch heute tun, wenn keine Komorbiditäten bestehen, seien es atopische Dermatitis oder Nasenpolypen- in dem Fall würde ich das neue Mittel bevorzugen, auch wenn noch nicht alle unerwünschten Nebenwirkungen bekannt sind. Ich denke mir, dass – als letzten Punkt – eine Eosinophilie im Blut, die zweifelsohne in manchen Patienten nach Dupilumab erzeugt wird, nicht mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung gleichzusetzen ist, einem Hypereosinophiliesyndrom, das klinische Symptome, kardiale Beteiligung etc. etc. erfordert. Das war meines Wissens bei diesen unerwünschten Nebenwirkungen nicht der Fall. Es kommt noch hinzu, dass diese Eosinophilie später abklingt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Jetzt habe ich AkdÄ; ich weiß nicht, wer es macht. – Herr Bergmann, wollen Sie auch etwas dazu sagen? Herr Lommatzsch vielleicht auch? Die entscheidende Frage ist: Was ist Antikörper gegen Antikörper? Was wäre dann der Vorteil? Haben wir da ein Yes or No? Bitte schön. – Dann kommen die anderen.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich habe jetzt aufmerksam zugehört, und ich möchte niemandem in der Sache widersprechen, aber ich möchte uns sozusagen ein wenig zur Ordnung rufen, dass wir doch auf die Wissenschaft schauen müssen. Wir müssen betrachten, was tatsächlich bewiesen ist, um nicht eminenz-, sondern evidenzbasierte Medizin zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das sortieren wir nachher noch.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich widerspreche wirklich keinem Kliniker, dass Sie jeden Tag hervorragende Asthmatherapie betreiben, aber Sie haben hier darüber zu beschließen, was ein wissenschaftlich gesicherter Zusatznutzen gegenüber dem ist, was am Markt vorhanden ist. Das geben diese Studien nicht her, und das gibt auch die VENTURE-Studie, über die wir hier am meisten reden, tatsächlich nicht her. Aufgrund der Prozentzahlen der Vortherapie und aufgrund des Designs, das eine Eskalation sozusagen nicht zulässt, sondern eher eine Negativeskalation ist, die grundsätzlich willkommen ist, wenn es die Reduktion von OCS ist – – Ich bin bei allen, aber wir hätten hierfür ein anderes Design gebraucht, und das Design heißt: austherapierte oder fast austherapierte Patienten. In beiden Studien-Armen gibt es noch eine irgendwie geartete Eskalation. Das ist in dieser Studie nicht erfolgt, und das ist das grundsätzliche Problem. Ich widerspreche niemandem in seinen Beobachtungen, aber grundsätzlich ist das das Problem. Wir haben viele plausible Annahmen, aber wir haben hierfür keinen Beweis.

Als Letztes noch eine Rückfrage an Herrn Lommatzsch: Er hat gesagt, das FEV1 ist ihm nicht so wichtig, sondern es geht ihm darum, wie es den Patienten geht. Ich glaube, da stimmen wir alle wirklich vorbehaltlos zu. Aber da gibt es zum Beispiel diesen ACQ-5-Wert, in den die Selbstbeobachtung des Patienten ganz erheblich einfließt, nämlich in drei von fünf Items, und wenn der Effekt so bahnbrechend und wirklich so striking wäre, wie Herr Lommatzsch das geschildert hat, dann erwarte ich von einem solchen Wert, dass er sich deutlich ändert. Wir finden in der VENTURE-Studie eine Reduktion unter Dupilumab von 2,34 auf 1,36 und bei Placebo von 2,49 auf 1,99. Wenn man das ein wenig rundet, findet man eine Verbesserung um 1 unter Dupilumab und um 0,5 unter Placebo. 0,5 ist genau das, was die internationalen Fachgesellschaften als minimalen klinisch relevanten Effekt empfinden. Deshalb spiegeln zumindest diese Daten diesen durchschlagenden Erfolg tatsächlich nicht wider.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend für die AkdÄ Herr Rascher.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Ich kann das nur unterstreichen. Was gerade geschildert wurde – ich wäre jetzt auch auf die Asthmakontrollfragebogen gekommen –, ist keine massive klinische Verbesserung, wie das eben geäußert worden ist. Die Daten geben das nicht her, und ich plädiere jetzt dafür, dass wir uns auf die Daten konzentrieren und nicht darauf, was möglicherweise im Vorfeld passiert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Ziegler von Novartis, dann Herrn Prof. Lommatzsch, Herrn Prof. Bergmann, Herrn Prof. Kleine-Tebbe dazu und dann Frau Wieseler und Frau Bickel. Wir lassen das jetzt einmal so schön laufen, weil wir uns dann langsam der Evidenz nähern. – Bitte schön, Herr Ziegler.

Herr Dr. Ziegler (Novartis): Ich habe noch eine Anmerkung zu der dargelegten Einschränkung der für Omalizumab geeigneten Patienten. Dem können wir so nicht zustimmen. Auch Patienten mit einem hohen EOS-Spiegel können von Omalizumab profitieren. Das hat die Arbeit von Humbert, die kürzlich publiziert wurde, eindeutig gezeigt. Auch möchte ich auf die hohe Zahl schlecht diagnostizier-

ter Patienten oder nicht diagnostizierter Patienten aufgrund der Anwendung von Standardpaneel hinsichtlich Sensitivierung auf perenniale Allergene verweisen. Auch dazu gab es kürzlich Publikationen, sodass man von einem wesentlich höheren Grad an sensitivierten Patienten ausgehen muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann machen wir jetzt weiter: Herr Prof. Bergmann, Herr Prof. Lommatzsch, Herr Prof. Kleine-Tebbe und dann fragen wir weiter.

Herr Prof. Dr. Bergmann (Charité): Ich habe mich eben gefragt, wie viele im Raum von Ihnen wohl ein schweres Asthma haben, außer mir.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Keiner.

Herr Prof. Dr. Bergmann (Charité): Ich hoffe, niemand anderes. Zwei, drei Punkte: Die Vergleichstherapie – und ich spreche jetzt nicht als irgendeine geartete Eminenz, es könnte höchstens meinem Alter zustehen, aber nichts anderes –: Wenn man lange ein Asthma hat, hat man im Laufe der Jahre mehr oder weniger alles durchprobiert, was möglich ist. Dann hat man jeweils das behalten, das einem als Individuum von Nutzen ist. Zu glauben, dass in dieser VENTURE-Studie und in den anderen großen klinischen Studien von Biologika, die so hochpreisig sind, in den Zentren nicht gewusst wurde, was alles schon getan wurde, ist praxisirrelevant.

Das Zweite: Was hätten Sie gemacht, wenn das Dupi nicht da war? Ich habe praktisch alle Biologika durchgeprüft und unter dem Letzteren habe ich jetzt eine beste Lebensführung. Es ist für Kliniker notwendig, Möglichkeiten der Auswahl zu haben. Zu sagen, dass das eine gut ist, heißt nicht automatisch, das andere sei schlechter. Das heißt, die Anti-IL-5er sind alle gut, wenn sie den Richtigen treffen, aber das Dupi kann in bestimmten Situationen eben noch mehr bringen. Zu glauben, dass wir mit Kommastellen und Zahlen unbedingt die Wahrheit treffen, weil wir glauben, dass Medizin eine Naturwissenschaft ist – nein, Medizin ist eine Wissenschaft von der Natur des Menschen und viel weniger eine, in der wir nur in der doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie wirklich die Wahrheit erfahren können. Ich appelliere daran, aufzugeben, sich gegenüberzustellen, was an Kommastellen in einer Studie erzielt worden ist, oder wo noch etwas gegenüber dem Vorteil gefehlt haben könnte, den diese Substanz für viele bringen kann, eine ausgewählte Klientel, aber dann sehr zutreffend und sehr positiv. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich glaube, wir müssen jetzt von der Philosophie doch zur evidenzbasierten Medizin kommen. Dass man in der Klinik bestimmte Effekte erkennt, bestreitet hier im Raum niemand. Die Basis unserer bislang vollzogenen 370 Nutzenbewertungen ist aber neben ergänzenden klinischen Aspekten üblicherweise das, was man als evidenzbasierte Medizin versteht, und das ist ein Vergleich, entweder über einen indirekten Vergleich oder Head-to-Head-Studie. Die Frage, die wir jetzt diskutieren, ist: Ist hier eine zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt? Yes or No? Wäre die probate alternative Therapie ein Antikörper gewesen, oder sind das irgendwelche anderen Dinge, und was kann man jetzt unter Ansehung dessen, dass die zVT in diesem Umfang nicht umgesetzt ist, an indirekten Schlussfolgerungen gegenüber anderen Antikörpern ziehen?

Wir sollten uns schon darauf besinnen, dass wir selbstverständlich den Patienten im Blick haben, dass wir selbstverständlich sehen, dass Sie in der klinischen Erfahrung sehen, dass wir hier vielleicht Vorteile haben, aber wir müssen schon versuchen, das irgendwie herzuleiten und evidenzgestützt abzuleiten. Dieses Gremium ist nicht dafür bekannt, dass wir uns am Ende am letzten Evidenzästchen aufhängen. Wir haben mit Herrn Mühlbauer in anderem Zusammenhang viele Diskussionen geführt, bei denen er am Ende unsere Bewertungen als – na ja, ich sage mal – ein wenig schwierig an-

gesehen hat. Aber wir müssen uns jetzt wirklich zunächst einmal die Zahlen anschauen, und dann schauen wir uns den Rest an. Was wir am Ende daraus machen, ist eine völlig andere Frage. Ich möchte jetzt nur den Nachmittag nicht mit Fallbeobachtungen verbringen. Das führt nämlich in diesem Zusammenhang nicht weiter. – Jetzt haben wir Herrn Prof. Lommatzsch, dann Herrn Kleine-Tebbe, und danach sind wir bei Frau Wieseler, Frau Bickel, Frau Wenzel-Seifert und Frau Kenngott von Sanofi.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI + DGP): Ich will noch einmal auf die Frage von Frau Bickel und die Fragen der Kollegen eingehen. Die Frage ist: Wir haben eine Population an Patienten, die – und das ist schon recht bemerkt worden – für Biologika infrage kommen. Wir haben zur Auswahl das Omalizumab, wir haben drei Anti-IL5-Biologika, und wir haben jetzt das Dupilumab. Das ist die Realität des Arztes, der ein schweres Asthma vor sich sieht. Das OCS – da sind wir uns alle einig –, letzte Wiese. Jetzt war die Frage: Natürlich wäre eine Head-to-Head-to-Head-to-Head-Studie alle fünf gegeneinander das Allerbeste.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das hat niemand gefordert.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI + DGP): Ich will nur sagen: Das wäre unser Traum.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nur damit für das Protokoll klar ist, was zVT war.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI + DGP): Aus der wissenschaftlichen Sicht wäre das das Beste. Das haben wir nicht. Man muss wissen, zum Zeitpunkt des Beginns der Studie von Dupilumab waren alle drei Anti-IL-5-Biologika nicht zugelassen. Sie waren nicht verfügbar. Das heißt, wenn man hier fordert, dass das, was wir machen, dass wir auch Anti-IL-5 ausprobieren, dass das gemacht werden soll, war es schlichtweg unmöglich, weil es nicht vorhanden war. Zum Zeitpunkt des Beginns der Studie war Omalizumab vorhanden. Deshalb ist hier die einzig zu besprechende biologische Vergleichstherapie Omalizumab, weil es die anderen drei nicht gab. Das ist sozusagen eine reine philosophische Frage, die wir hier nicht diskutieren wollen. Deshalb gilt hier der Anti-IL-5-Vergleich nicht; die gab es gar nicht. Das heißt, es gab Omalizumab.

Wie schon von meinen Kollegen bemerkt: Omalizumab ist eine hochwirksame Substanz, aber in meiner klinischen Erfahrung bin ich durch die Fachinformation und durch den Therapiehinweis massiv eingeschränkt. Ich kann es nur bei einer Minderheit einsetzen. Das heißt, zum damaligen Zeitpunkt, am Beginn der Studien, hatte ich für einen kleinen Teil Omalizumab, Anti-IL-5 noch gar nicht und dann Prednisolon. Das ist das, was ich die Kollegen gefragt habe: Was haben Sie denn gemacht? Ich habe Prednisolon gegeben, weil ich nichts anderes hatte. So war die Situation damals, und das ist wissenschaftlich begründet und nicht Emotionalität. Natürlich bin ich auch ein wenig emotional dabei, das gebe ich zu, aber in diesem Falle ist es so, dass mir als Arzt zu Beginn der Studie damals nichts anderes zur Verfügung stand als das Omalizumab und das Prednisolon.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zu Beginn der Studie mag das richtig gewesen sein. Dass man keine Studie mehr aufsetzen kann, wenn der G-BA nachträglich die zVT ändert, ist auch ganz klar. Die Frage ist nur – und damit nähern wir uns wieder der Wissenschaftlichkeit –: Wenn wir nach mühseligem Ringen hier in diesem Gremium anerkannt haben, dass über Omalizumab hinaus eben andere Biologika in diesem Bereich die zweckmäßige Vergleichstherapie sind; was kann man aus der bestehenden und vorliegenden Studie an indirekten Daten irgendwie im Vergleich zu anderen Biologika dann ableiten? Das ist der Punkt. Dann wird eben gesagt: Ja, wir können einfach – wenn ich mir Ihre Stellungnahmen anschau – den beträchtlichen Zusatznutzen, den wir bei anderen gesehen haben,

eins zu eins übertragen. Darüber wollen wir mit Ihnen wissenschaftlich diskutieren: Was sind die Anhaltspunkte dafür, dass man das kann, dass man das nicht kann? Das kann man völlig unemotional tun, und das ist auch völlig losgelöst, Herr Professor, von der Frage: Was hatten wir damals unter Geltung des Therapiehinweises zu Beginn der Studie an Therapien? Wir haben mittlerweile zwei oder drei andere Biologika, und wir müssen uns heute über die Frage unterhalten: Ist der hier in Rede stehende Wirkstoff diesen Biologika vergleichbar? Woraus kann man das ableiten? Ist er ihnen überlegen? Daraus müssen wir am Ende einen Zusatznutzen ableiten. Das ist für mich eine Frage, über die ich mich nicht aufzuregen brauche, das hat auch nichts mit Mathematik zu tun.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI + DGP): Aber Herr Hecken, Sie wissen sehr genau, dass Head-to-Head viel besser ist als indirekte Vergleiche.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn es aber nicht geht? Wir machen 80 % hier, wenn wir keine Head-to-Head haben. In den ersten Jahren ist uns vorgeworfen worden – nur um das einmal zu sagen, ohne mich zu Beginn des Jahres echauffieren zu wollen –: Ihr blöden Deppen, ihr hängt jahrelang an alten zVT, die nicht mehr der Versorgungspraxis entsprechen. Jetzt ändern wir in diesen hochvolatilen Bereichen, wo sich ja Gott sei Dank für die Patienten etwas tut – wir kommen nachher noch bei der Psoriasis dazu – flott die zweckmäßigen Vergleichstherapien, weil wir sagen, das ist eigentlich der Therapiestandard, und alles andere ist für den Patienten nicht zumutbar. Das hat natürlich Evidenzprobleme, das ist ganz klar, weil Sie dann Studien gegen den Komparator laufen haben; den können Sie in die Pfanne klopfen, wenn er kommt. Dann sitzen wir hier und dann heißt es: Ja, der G-BA, oh Gott, ist alles ganz schwierig. Da fühle ich mich manchmal ein wenig hin- und hergeworfen. Wie sollen wir es denn machen? Aber das brauchen wir heute nicht zu diskutieren. Das Jahr ist noch lang. Wir sehen uns noch häufiger, und dann können wir das ausdiskutieren. – Jetzt habe ich noch Herrn Kleine-Tebbe und Herrn Prof. Rascher, danach kommen Frau Wieseler, Frau Bickel, Frau Wenzel-Seifert, Frau Kenngott von Sanofi.

Herr Prof. Dr. Kleine-Tebbe (Westend): T2-Inflammation bedeutet, dass zwei wichtige Zytokine ausgeschaltet werden, IL-4 und IL-13. Ich hatte das Vergnügen, vor mehr als 25 Jahren das Zweite zu klonieren. So lange hat es gedauert, bis wir ein Medikament haben. Jetzt wissen wir, dass wir nicht nur allergische Erkrankungen, allergische Rhinitis, IgE-vermittelte Erkrankungen, Hausmittelallergien, atopisches Ekzem durch diese Zytokine bekommen, nein, auch schweres Asthma und auch nichtallergische Formen. Wir wissen das auch von den chronischen Polypen. Warum erzähle ich das? Weil wir jetzt auch Evidenz haben, dass sowohl zum Beispiel die schwere Neurodermitis sehr erfolgreich therapiert werden kann. Die Studien kennen Sie. Das Gleiche gilt für die Polypen mit chronischer Rhinosinusitis. Die Studien liegen auch vor.

Das heißt, aus meiner Sicht, aus allergologischer Sicht, wird diese Nutzenbewertung, wenn Sie sich nur auf dieses Organ Bronchien kaprizieren, dem gar nicht gerecht. Der echte Nutzen besteht für mich darin, dass wir so viele komorbide Patienten haben, die auch diese anderen Diagnosen haben, wo sich im reinsten Wortsinne der Zusatznutzen ergibt. Also, aus allergologischer Sicht ist das gar keine Frage. Wir haben es hier mit einer Substanz zu tun, die durch diese C2-Inflammation wirklich an ganz unterschiedlichen Punkten angreift. Natürlich können Sie jetzt sagen: FEV1 Vergleichstherapie hin und her, aber die Studien liegen vor. Die werden nur in diesem Rahmen, weil Sie den Nutzen allein organspezifisch definieren wollen, gar nicht gerecht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dass wir den Nutzen allein organspezifisch definieren wollen, ist etwas, das ich einfach einmal mit einem Fragezeichen versehe. Wir haben ein Anwendungsgebiet,

wir haben eine Zulassung, und wir haben das Anwendungsgebiet und die Zulassung zu bewerten. Punkt. Ob wir das wollen oder ob wir das nicht wollen. Der pharmazeutische Unternehmer hätte sich von mir aus im Rahmen einer Basket-Studie, sofern die Aussagekraft hat, alles Mögliche mit einem Zulassungsdiktum der EMA belegen lassen können. Dann hätten wir uns auch die Polypen angeschaut und notfalls auch noch die Schweißfüße. Wir haben aber hier – –

Herr Prof. Dr. Kleine-Tebbe (Westend): Entschuldigung, wegen der Polypen und der Neurodermitis ist das Präparat bereits zugelassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das spielt ja keine Rolle.

Herr Prof. Dr. Kleine-Tebbe (Westend): Es spielt keine Rolle?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung, über grundlegende Fragen der Nutzenbewertung bin ich nicht bereit, mit Ihnen hier zu diskutieren. Wir haben das Arzneimittel im Rahmen des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes zu bewerten. Deshalb bewerten wir es danach, bezogen auf die Psoriasis, auch gesondert im Rahmen eines Dossiers, und deshalb haben wir 24 andere Nutzenbewertungen gemacht. Insofern sage ich: Das ist, sowohl nach der Zulassung als auch nach § 35 a so angelegt und ist nicht in irgendeiner Form von diesem Gremium zu beeinflussen, sondern wir haben uns an das zugelassene Anwendungsgebiet zu halten. Das tun wir. Wenn Sie meinen, dass das illegitim oder unrechtmäßig wäre, steht es Ihnen frei, das an gegebener Stelle auszudrücken. Aber das ist eine Diskussion, die ich hier nicht führe.

Herr Prof. Dr. Kleine-Tebbe (Westend): Sie werden der Substanz damit nicht gerecht. Das wollte ich sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann nehmen wir zur Kenntnis, dass wir der Substanz damit nicht gerecht werden. – Jetzt machen wir weiter. Herr Prof. Rascher.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Ich habe zwei Dinge; das eine ist: Es wird jetzt so getan, als ob Asthma immer gleich verläuft. Wir wissen, dass das nicht ganz so wie bei der Neurodermitis ist, dass das in Wellenformen geht und wir immer wieder einmal eine Substanz dazugeben, dann ist die unter Kontrolle, dann nimmt man sie auch wieder weg. Was ich an dem Protokoll der VENTURE-Studie – denke ich – so problematisch empfinde, ist: In der Placebogruppe war keine Eskalation erlaubt. Die wird als zweckmäßige Vergleichstherapie gefordert. Von daher gibt die Datenlage, über die wir heute beraten, das einfach nicht her. Das sind die Punkte, die ich hier anmerken möchte; denn ich glaube auch – das ist der zweite Punkt –, dass diese Substanz ein hohes Potenzial für Zusatznutzen hat, aber die Firma muss die Studien vorlegen, welche Patienten davon profitieren. Vielleicht sind es Kinder, die sehr schweres Asthma haben und noch nicht so vorgeschädigt sind. Aber wir haben keine Studiendaten, die das wirklich überzeugend zeigen. Ich glaube schon, dass wir der Firma nicht absprechen, dass das eine schlechte Substanz ist, es ist eine hervorragende Substanz, aber die Daten, die vorgelegt werden, reichen meiner Ansicht nach nicht aus, mit diesen wenigen Patienten, 24 Wochen behandelt, den Zusatznutzen zu beweisen, wie wir das bei der evidenzbasierten Medizin eigentlich gerne hätten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wie gesagt, ich habe jetzt keine Lust und keine Veranlassung, das hier zu eskalieren. Wir müssen wieder zurück zur Sachlichkeit. Wenn das IQWiG sagt, die zVT ist nicht umgesetzt und es gibt keinen Zusatznutzen, dann bedeutet das, dass es keinen Zusatznutzen gegenüber der zVT sieht. Die zVT sind Biologika; das muss man einfach einmal sehen. Auf diesem

Niveau diskutieren wir, wenn einzelne Teilnehmer hier sagen, wir würden der Substanz nicht gerecht. Wir sprechen nicht darüber, dass wir das mit weißer Salbe vergleichen. Das müssen Sie sich einfach einmal vergegenwärtigen – für die Damen und Herren, die nicht jeden Tag hier sind. Deshalb ist das keine Diskussion, ob dieser Wirkstoff bei irgendwelchen steinzeitlichen Produkten anzusiedeln ist, die wir längst nicht mehr als Therapiestandard ansehen, sondern wir diskutieren im Kern darüber, ob es einen Zusatznutzen gegenüber anderen Biologika gibt, um das einmal ganz platt darzustellen. Damit sind wir nicht in einem Bereich, ob das danach als Therapieoption für diese Patienten zur Verfügung steht – ich bin relativ sicher, dass es zur Verfügung steht –, sondern wir diskutieren über die Frage: Hat es einen Mehrwert gegenüber diesen Therapien? Das ist eine Fragestellung, die man vielleicht etwas ruhiger und gelassener diskutieren könnte. – Jetzt gehen wir weiter: Frau Wieseler, Frau Bickel, Frau Kenngott, Frau Wenzel-Seifert, Frau Niemann. Dann müssen wir mit der Anhörung aufhören, wir haben noch eine weitere.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte auf die Frage zurückkommen: Können wir aus den vorliegenden Daten irgendeine Information im Vergleich zu den Biologika ableiten? Vielleicht am Anfang noch zwei kleine Hinweise, damit wir richtig über die Evidenz diskutieren, die wir hier hoffentlich sehen möchten. Es wurde einmal kurz angesprochen, dass es nicht möglich ist, eine Doppeltherapie mit Biologika zu machen. Das schlägt niemand vor. Niemand möchte in einer Gruppe zwei Biologika machen. Sie müssen eine offene Studie machen, dann können Sie auch zwei Biologika miteinander vergleichen, das wäre überhaupt kein Problem in der Interpretation der Evidenz. Auch was die Endpunkte angeht, Herr Lommatzsch, die Sie beschrieben haben: Wie geht es den Patienten, was ist seine Lebensqualität? Genau diese Endpunkte wollen wir eigentlich sehen. Wir wollen gar nicht primär das FEV1 sehen, wir möchten in den Studien diese von Ihnen als relevant bezeichneten Endpunkte sehen. Es ist tatsächlich möglich, die in den Studien zu messen.

Aber ich komme zurück zu der Frage: Was haben wir auf dem Tisch zum Vergleich gegen Biologika? Frau Garbe, Sie haben eben davon gesprochen, dass Sie vier Populationen aus der VENTURE-Studie ableiten und dass Sie für alle Populationen konsistent positive Effekte sehen. Sie sehen diese Effekte in allen vier Fällen im Vergleich zu Placebo und nicht im Vergleich zu Biologika. Das ist unser Problem. Wie interpretieren wir das? Sie haben selbst im Dossier einen indirekten Vergleich versucht. Sie haben die Studien von Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab herangezogen, um einen indirekten Vergleich zu suchen. Das ist das Mittel der Wahl, wenn man nichts anderes hat. Sie haben selbst festgestellt, dass das nicht geht, weil das andere Patienten sind. Die Patientenpopulation in der Dupilumab-Studie ist nicht so schwer erkrankt wie in den anderen Studien; da stimmen wir mit Ihnen überein, das sehen wir genauso. Deshalb haben auch wir diesen indirekten Vergleich nicht herangezogen, um einen Zusatznutzen zu bewerten. Dann bleibt für uns einfach nichts übrig. In dieser Situation haben wir gesagt: Es ist aktuell, auf dieser Datenlage gibt es keinen Nachweis für einen Zusatznutzen. Das heißt nicht, dass es keinen Zusatznutzen gibt, sondern das Unternehmen hat bisher nicht nachgewiesen, dass es diesen Zusatznutzen im Vergleich zu den anderen Biologika gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Präzisierung, Frau Wieseler. – Frau Bickel und dann Frau Wenzel-Seifert. Danach würde ich Sanofi komplett noch einmal reden lassen, dann können Sie das insgesamt abarbeiten. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer und danach eine Frage an die Kliniker: An den pharmazeutischen Unternehmer: Können Sie sagen, wie viel Prozent der Patienten im Vorfeld Omalizumab bekommen haben? Das konnten wir den Daten nicht entnehmen.

Die zweite Frage an die Kliniker: Wie wir lernen mussten, ändert sich die Leitlinie relativ schnell, eigentlich jährlich, und deshalb die Frage: Welchen Stellenwert wird Dupilumab bekommen? Gleichwertig zu Mepolizumab, Benralizumab, Reslizumab, oder wie ist da der Stellenwert einzuordnen? Ich gehe einmal davon aus, dass Sie das relativ schnell anpassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zuerst der pU. Wie viel Prozent? – Ja, bitte schön, Frau Kenngott. Sie stehen ohnehin auf dem Zettel, dann können Sie das andere auch noch machen.

Frau Dr. Kenngott (Sanofi): Ich habe eine Reihe von Punkten aufgeschrieben. Vielen Dank. – Zu Ihrer Frage vielleicht direkt: Wie viel Prozent bekamen im Vorfeld Omalizumab? Die genaue Zahl liegt uns tatsächlich nicht vor, wie viele in der Vergangenheit Omalizumab eingenommen haben. Wie schon erwähnt, haben wir aber identifizieren können, dass circa 21,5 % der Patienten prinzipiell nur für eine Omalizumab-Gabe infrage kommen. Da wir nicht wissen, wie viele Patienten dies im Vorfeld schon bekamen, kann man davon ausgehen, dass die Zahl also unter 21,5 % liegt. Das ist das, was ich zu der Anzahl an Omalizumab-Patienten in der VENTURE-Studie sagen kann.

Zu den weiteren Punkten, um vielleicht noch einmal auf die Evidenz zu sprechen zu kommen: Zum ACQ-5, also dem Symptomscore, wollte ich ergänzen, dass wir in der Responderanalyse der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma, also Patienten, bei denen der ACQ-5 unter 0,75 gesenkt werden konnte, tatsächlich auch Effekte in der VENTURE-Studie sehen. Daher kann man schon davon sprechen, dass hier durchaus Effekte im ACQ-5 vorliegen.

Eine weitere Frage oder die zentrale Frage, die wir hier besprochen haben, ist, wie die Populationen in der VENTURE-Studie zu beurteilen sind. Welche Patienten kämen theoretisch für die Anti-IL-5-Therapie infrage? Sie haben es erwähnt; wir haben im Dossier einen indirekten Vergleich beschrieben und versucht, und dies konnte aus methodischen Gründen nicht durchgeführt werden. Wir haben uns diese Population noch einmal genau angeschaut. Was man sagen kann, ist – und das haben wir in der Stellungnahme thematisiert –: Es gibt dennoch immer noch Patienten in der VENTURE-Studie, die für diese Therapien nicht infrage kommen. Das sind die Patienten, die einen hohen FeNO-Wert haben und dabei aber einen niedrigen eosinophilen Wert. Diese Patienten kommen für keine Therapie mit Anti-IL-5-Therapien infrage. Wenn man sich diese Population als Subgruppenanalyse anschaut, sieht man homogene Effekte, keine Heterogenität. Das heißt, wir können auch hier davon ausgehen, dass die Population konsistente Effekte zeigt, dass wir sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der EOShigh-Population, in der FeNOhigh-Population – – Wir sehen diese Effekte. Das haben wir versucht, in der Stellungnahme darzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt zur Leitlinie Herr Prof. Lommatzsch.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI + DGP): Die Frage war, welche Patienten infrage kommen und wie sich das in der Leitlinie niederschlagen wird. Der Punkt ist der: Wir sehen mehrere Populationen, die für Dupilumab prädestiniert sind. Das eine sind die Patienten, wie schon erwähnt, die sehr hohe FeNO-Werte haben, eher nicht so starke Eosinophile. Für diese Patienten ist das sozusagen das Mittel der ersten Wahl. Die zweite Population sind Patienten mit schwerem allergischem Asthma, wo wir wissen, dass das Dupilumab sehr wirksam ist, wenn Omalizumab nicht laut Fachinformation eingesetzt werden kann. Das heißt, wenn Omalizumab nicht möglich ist, ist Dupilumab bei den Patienten mit schwerem allergischen Asthma sozusagen der nächste Schritt, und dann ist es die Population, die diese typische Konstellation mit Neurodermitis oder mit Nasenpolypen hat, wo man eben den kollateralen Nutzen mit haben will. Das heißt, wir haben mehrere Patientenpopulationen, bei denen wir die-

se Therapie in der ersten Linie von den fünf Biologika einsetzen würden. Das wird sich auch in den Leitlinien in den nächsten Jahren so widerspiegeln.

Dann haben wir die Patienten, bei denen alle vier anderen Biologika schon ausprobiert wurden, bei denen alles gescheitert ist. Auch wenn hier klinische Erfahrung nicht so gerne gesehen wird, ich muss trotzdem berichten, dass wir eine ganze Reihe von Patienten haben, die dann doch von dieser letzten Wiese Dupilumab profitiert haben, bei denen vorher alles andere versagt hat. Diese Option wollen wir als Kliniker auch haben können, dass wir, wenn die vier versagen, dieses fünfte nehmen können; und da kann es auch wirksam sein. Das ist eine Indikation, die auf uns zukommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber die ersten drei Dinge wären dann First Line.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI + DGP): Die ersten drei sind First Line. Das ist da die First Line. Das andere ist Versager, aber die anderen drei, die ich genannt habe, sind First Line.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das, sagen Sie, wird relativ kurzfristig so kommen.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI + DGP): Das wird kurzfristig so kommen, weil es einfach von der Datenlage und auch von den Biomarkern eindeutig ist. Sie können nicht von den Ärzten erwarten, dass sie Omalizumab Off-label einsetzen. Das machen die niedergelassenen Pneumologen nicht, die sagen Ihnen: Ich gebe das nicht Off-label, ich gebe nur In-label.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Entweder habe ich das jetzt falsch mitgeschrieben, aber für mich waren das eigentlich nur zwei Konstellationen, einmal hohe FeNO-Werte und niedrige Eosinophile – das ist eine Konstellation – oder wenn Omalizumab nicht geeignet ist.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI + DGP): Oder wenn Sie eine Komorbidität haben, die Ihnen sozusagen massiv die Erkrankung – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das waren die Polypen, Neurodermitis, wo er eben sagte, er nimmt den Dreiklang nicht mit.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI + DGP): Nein, aber es gibt Patienten mit Asthma, bei denen diese Polypen massiv in das Krankheitsgeschehen eingreifen. Da hat das Bekämpfen des Triggers eine große Bedeutung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Kardos, dann Herr Mühlbauer und dann machen wir weiter.

Herr Dr. Kardos (DGP): Um Ihre Frage zu den Leitlinien zu beantworten: Nach meinem Gefühl wird es in absehbarer Zeit, in den nächsten zwei, drei Jahren in den Updates keine strikte Differenzierung bei den Biologika auf Stufe 5 bzw. 6 der Kinderleitlinie geben. Ich unterstütze Herrn Lommatzsch, und wir werden klinisch differenzieren. Ich möchte noch einmal darauf hinweisen: Es gibt Patienten, bei denen wir in das Präparat klinisch priorisieren würden, evidenzbasiert, weil Studien, die Ihnen vorliegen, keine Vergleichsstudien mit anderen Biologika der Studien vorliegen, die zeigen, dass das wirkt. Letztlich muss ich darauf hinweisen, dass ich so enttäuscht bin, weil ich jede Woche einmal in der Praxis sehe, dass manche Patienten, obwohl sie die Voraussetzungen erfüllen, auf das verordnete Biologikum nicht ansprechen. Sie sind non responder. Natürlich wird man dann versuchen, ein weite-

res Präparat zu probieren und man wäre dankbar, wenn diese Palette von vier, fünf gleichwertigen Biologika gleichermaßen für die Verordnung zur Verfügung stehen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann haben wir jetzt noch einmal Herrn Mühlbauer und danach Frau Wenzel-Seifert. Dann habe ich noch Frau Niemann und dann würde ich um ein vorläufiges Schlusswort bitten; dann gehen wir zum nächsten Anwendungsgebiet über, damit wir ja nichts vernachlässigen, was die ganzheitliche Betrachtung des Produktes angemessen erscheinen lässt. – Herr Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Noch einmal: Das mag jetzt ein wenig perseverativ wirken, aber wir müssen doch, finde ich, in dieser Runde aufpassen, dass wir diesen Pfad der Evidenz nicht verlassen. Wenn ich jetzt schon angekündigt höre, dass aufgrund solcher Daten Leitlinien geändert und Produkte in Leitlinienempfehlungen hineingenommen werden, die offensichtlich nicht auf genügender wissenschaftlicher Evidenz beruhen, dann macht mir das tatsächlich ein wenig Sorgen. Das wird dann auch die Welt der Leitlinien umso mehr infrage stellen. Ich finde, das muss unsere Richtlinie und unser Richtstrang sein, und den dürfen wir nicht verlassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei ich hier ungern eine Diskussion über die Evidenz und die unterschiedliche Evidenz bei Leitlinien führen würde. Ich kann nur ankündigen, dass der Bundesminister für Gesundheit 5 Millionen Euro jährlich für die Fortschreibung und Aktualisierung von Leitlinien ausgelobt hat, die a) die Compliance-Kriterien der AWMF und bestimmte methodischen Anforderungen erfüllen. Vor Kurzem war ich zu Gast bei der AWMF; da war jedenfalls noch ansatzweise von evidenzbasierter Medizin die Rede. Aber ich weiß es nicht. Das war Freitagmorgen, vielleicht habe ich es auch nicht mehr so richtig mitbekommen. Das wurde da jedenfalls als Credo postuliert, aber das muss wissenschaftsintern geklärt werden. Insofern ist das hier nicht der geeignete Ort. – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Beim Durchlesen des Studiendesigns von VENTURE habe ich mich gefragt, ob das nicht ein ziemlich historisches Design ist, weil darin die Interleukine-5-Antagonisten noch nicht berücksichtigt sind. Die Situation, dass Patienten von OCS heruntertitriert werden müssen versus Mepolizumab sollte bei den meisten Patienten mit einem schweren Asthma laut Leitlinie nicht mehr sein, weil sie eigentlich erst einmal ein Biologikum bekommen sollten, bevor es zu dem OCS kommt. Dann bin ich beim Lesen der Stellungnahmen wieder ins Grübeln gekommen, weil Herr Prof. Bergmann in seiner Stellungnahme schreibt, in seine Ambulanz kämen vor allem Patienten mit schwerem Asthma, bei denen es um die Frage geht: Biologikum Ja oder Nein, und von denen seien 35 % mit OCS behandelt. Nun frage ich mich: Wie ist die Situation eigentlich in der Realität in Deutschland? Werden die Patienten wirklich erst mit dem OCS behandelt, nachdem die Biologika gescheitert sind bzw. nicht eingesetzt werden konnten, weil die Voraussetzungen nicht vorliegen? Oder ist es tatsächlich immer noch so, wie in diesem historischen Design, das wir in der VENTURE-Studie sehen und auch in den anderen Verfahren gesehen haben, dass doch erst das OCS läuft und dann irgendwann jemand sagt, das geht jetzt aber nicht so weiter, jetzt muss das Biologikum her?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir mit Herrn Bergmann an.

Herr Prof. Dr. Bergmann (Charité): Nur 20 % der deutschen Pneumologen verschreiben gegenwärtig Biologika, die anderen 80 % noch nicht. So kommt diese Zahl zustande; das ist tatsächlich so und bedauerlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kardos.

Herr Dr. Kardos (DGP): Außerdem: Die meisten Patienten, die zu mir kommen, kommen aus der all-gemeinärztlichen Praxis, und es geht ihnen schlecht. Sie bekommen erst einmal orale Steroide. Dann entscheidet man später, ob sie für Biologika geeignet sind. Die Zahlen dürften so stimmen, ein Drittel vs. zwei Drittel, die immer noch orale Steroide bekommen und das nicht sollten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lommatzsch.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI + DGP): Ich will nur kurz darauf hinweisen, dass wir hier wirk-lich über einen sehr kurzen historischen Zeitraum sprechen. Die Anti-IL-5-Biologika, die heutzutage in der Praxis eine große Rolle spielen, gibt es in der Praxis erst seit zwei, drei Jahren. Das ist für Sie ein extrem langer Zeitraum, für die träge klinische Medizin ist das ein kurzer Zeitraum. Deshalb ist es wirklich so, dass wir eine Revolution durchleben, und die ist gerade sehr, sehr frisch. Deshalb ist es schwierig, mitten in diesen Revolutionszeiten das alles immer schon so über lange Zeiträume zu klä-ren. Das ist alles sehr frisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der erste Arbeitstag des neuen Jahres ist an Überraschungen reich. Es ist das erste Mal, dass der G-BA als flott und kurzzeitig denkend bezeichnet wurde und die Klinik als träge. Ich erlebe das Gegenteil: Meistens bekomme ich hier um die Ohren gehauen: Junge, was bist du noch bei uralten Steinzeittherapien, wenn das der Herr Wörmann hören würde! Entschul-digung, das meine ich jetzt ernsthaft, weil er heute Morgen der Gast war. Boah, das schreiben wir uns einmal auf. Aber es ist klar. – Okay. Jetzt habe ich noch Frau Niemann von Sanofi.

Frau Dr. Niemann (Sanofi-Aventis): Es passt sehr gut, weil ich gerne noch zwei Worte zur VENTURE-Studie sagen würde, und zwar noch einmal zu der Frage OCS-relevant. Wir haben im Dossier den AMNOG-Report der DAK von 2018 dargestellt, nach dem immer noch 76 % der schwe-ren Asthmapatienten auf reinen Kortikosteroiden, also auf Dauertherapie mit OCS, sind. Das bedeu-tet, das Studiendesign ist zum jetzigen Zeitpunkt durchaus noch relevant. Ich würde gerne noch et-was zur Therapieeskalation in der VENTURE-Studie sagen. Ja, das Design war so ausgerichtet, dass man die oralen Kortikosteroide reduziert; das ist das Therapieziel und sollte das Therapieziel sein. Nichtsdestotrotz konnte man in der Studie auch die oralen Kortikosteroide wieder eskalieren, das heißt wieder hochgehen, und man sieht in der Studie, dass auch in der Placebogruppe zum Ende der Studie wieder die oralen Kortikosteroide nach oben gehen mussten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in die Runde. Haben wir noch Fra-gen? – Keine mehr. Frau Garbe, Sie dürfen jetzt alles zusammenfassen, was wir in den letzten 75 Minuten diskutiert haben. – Bitte schön.

Frau Dr. Garbe (Sanofi-Aventis): Vielen Dank. – Das war heute am Nachmittag ein intensiver Aus-tausch, den ich in der Kürze nicht zusammenfassen kann und werde. Ich fasse daher nur die für Sanofi wesentlichen Aspekte noch einmal zusammen. Dupilumab beeinflusst den Krankheitsmecha-nismus der Typ-2-Inflammation grundlegend und stellt somit eine wichtige neue Therapieoption dar, und zwar für jugendliche und erwachsene Patienten mit schwerem Asthma. Wir sind nach wie vor da-von überzeugt, dass Patienten, deren weitere Möglichkeiten der Therapieeskalation bereits ausge-schöpft sind, von Dupilumab in besonderem Maße profitieren. Diese sehen wir insbesondere in der VENTURE-Studie, in der wir der Diskussion zum Trotz dennoch davon überzeugt sind, dass die zVT umgesetzt ist. Dupilumab weist hier insbesondere im Hinblick auf die Reduktion der OCS-Dosis, die Reduktion von Exazerbation, Verbesserung der Lungenfunktion und Asthmakontrolle einen patienten-relevanten Zusatznutzen aus. Dafür haben wir auch Daten vorgelegt.

Ich möchte abschließend noch einmal betonen, dass in der OCS-Reduktionsstudie VENTURE nahezu drei Viertel der Patienten nach 24-wöchiger Behandlung die OCS-Dosis unter die Cushing-Schwelle von 5 mg senken konnten und mehr als jeder zweite Patient sogar auf die dauerhafte OCS-Gabe verzichten konnte, was nach wie vor offenbar notwendig zu sein scheint. Das ist unserer Ansicht nach ein beachtlicher Erfolg. – Vielen Dank noch einmal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank an Sie als pharmazeutischer Unternehmer, herzlichen Dank auch an alle, die uns in dieser etwas angeheizten Diskussion Rede und Antwort gestanden haben. Wir können damit diese Anhörung beenden, und weil wir jetzt einen größeren Wechsel haben, unterbrechen wir für drei oder vier Minuten, bis die Schilder umgetauscht sind. Wir machen unsere Nachbesprechung nach dem nächsten Anwendungsgebiet. Wir machen um 15:25 Uhr weiter.

Schluss der Anhörung: 15:21 Uhr