

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V

Wirkstoff: Dupilumab (D-483)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Januar 2020
von 15:27 Uhr bis 15:59Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Garbe
Frau Bubanj
Frau Dr. Rietzschel
Frau Zietze

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

Frau Sellenthin
Frau Claes

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

Frau Löllgen-Waldheim

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Fotiou
Frau Maurer

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

Herr Prof. Dr. Kopp

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

Frau Dr. Regus-Leidig
Herr Dr. Streich

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

Herr Dr. Wilken
Frau Wolff

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

Herr Sandner
Frau Dr. Sickold

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

Frau Bednorz
Frau Dr. Wacker

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI):**

Herr Prof. Dr. Augustin
Herr Prof. Dr. Werfel

Angemeldeter Teilnehmer des **Allergie- und Asthma Zentrums Westend:**

Herr Prof. Dr. Kleine-Tebbe

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

Herr Dr. Rasch

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **medac Gesellschaft für Klinische Spezialpräparate GmbH:**

Herr Dr. Bahr

Beginn der Anhörung: 15:27 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen beim G-BA, Dupilumab, die Zweite – jetzt Anwendungsgebiet „Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Jugendlichen ab zwölf Jahren“. Wir haben als Basis des heutigen Stellungnahmeverfahrens die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. November 2019. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellungnahmen abgegeben: der pharmazeutische Unternehmer Sanofi-Aventis, als Fachgesellschaften die Deutsche Dermatologische Gesellschaft, der Bundesverband der Deutschen Dermatologen und die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, Herr Prof. Kleine-Tebbe vom Allergie- und Asthma-Zentrum Westend, als weitere pharmazeutische Unternehmer AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Galderma GmbH, Lilly Deutschland, Novartis Pharma, Ammiral Hermal, GlaxoSmith Kline und medac, Gesellschaft für Klinische Spezialpräparate, und von den Verbänden der vfa und der BPI.

Ich weise darauf hin, dass wir ein Wortprotokoll führen und bitte Sie, wenn Sie das Mikrofon benutzen, jeweils den Namen zu nennen. Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Frau Dr. Garbe ist immer noch da, dann Frau Bubanj. Bubanj, wie wird das ausgesprochen?

Frau Bubanj (Sanofi-Aventis): Buban.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Buban, wunderbar, auch von Sanofi. Dann Frau Dr. Rietzschel von Sanofi – auch da, Frau Zietze von Sanofi. Herr Prof. Kopp von der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie ist immer noch nicht da. Herr Prof. Augustin fehlt, wird aber vertreten von Herrn Prof. Dr. Werfel, der die DGAKI und die DDG hier vertritt. Jawohl, Herr Werfel, seien Sie herzlich begrüßt. Herr Prof. Dr. Kleine-Tebbe ist immer noch da, sitzt einen Platz weiter, aber immer noch in der ersten Reihe. Frau Sellenthin von AbbVie ist da. – Ja. Frau Claes von AbbVie, Frau Löllgen-Waldheim von Galderma. – Ja. Herr Dr. Fotiou von Lilly. – Ja. Frau Maurer von Lilly. – Ja. Frau Dr. Regus-Leidig von Novartis. – Ja. Herr Dr. Streich von Novartis. – Ja. Herr Dr. Wilken vom BPI sitzt immer noch an der gleichen Stelle. An seiner Seite sitzt jetzt Frau Wolff. – Ja. Herr Sandner von Ammiral, Frau Dr. Sickold von Ammiral. – Ja. Frau Bednorz von GlaxoSmith Kline, ja, und Frau Dr. Wacker von GlaxoSmith Kline. – Jawohl. Herr Bahr von medac. – Ich habe Sie gesehen, Herr Bahr. Herr Dr. Rasch sitzt immer noch am gleichen Platz. Ist jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich würde dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zu der in Rede stehenden Dossierbewertung und die allgemeinen Punkte auszuführen. Frau Garbe, Sie haben das Mikrofon schon angestellt. Bitte schön.

Frau Dr. Garbe (Sanofi-Aventis): Vielen Dank für die Gelegenheit, die einleitenden Worte sprechen zu können, dieses Mal für die Nutzenbewertung von Dupilumab im Anwendungsgebiet mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Jugendlichen, die für eine Systemtherapie infrage kommen. Zu Beginn möchte ich Ihnen gern wieder unsere Delegation vorstellen: Frau Bubanj ist dieses Mal verantwortlich für die Medizin. Frau Zietze und Frau Dr. Rietzschel verantworten beide maßgeblich das Nutzendossier und die Stellungnahme. Ich leite immer noch den Bereich evidenzbasierte Medizin.

In meinem Eingangsstatement möchte ich nochmals darlegen, warum wir auch in der Population der Jugendlichen fest von der klinischen Relevanz und dem patientenrelevanten Zusatznutzen von Dupilumab im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis überzeugt sind. Die atopische Dermatitis ist eine chronische, nicht ansteckende entzündliche Hauterkrankung. Meist verläuft sie schubweise mit

unterschiedlicher Dauer und Schwere der Schübe, manchmal auch kontinuierlich. Der hohe Leidensdruck bei Patienten mit atopischer Dermatitis ist vor allem durch den chronischen Juckreiz geprägt, aber auch durch die Stigmatisierung, zum Beispiel aufgrund der sichtbaren Hautläsionen und des häufigen Kratzens. Gerade bei Jugendlichen kann die emotionale Belastung besonders hoch sein, bis hin zu schweren psychischen Beeinträchtigungen und Depressionen. Oft werden Jugendliche aufgrund ihrer vermeintlich ansteckenden Erkrankung und des Erscheinungsbildes von ihren Altersgenossen ausgegrenzt. Sie vermeiden viele Freizeitaktivitäten, wie zum Beispiel den Besuch in einem Schwimmbad. Sie sind auch in der Wahl ihres Berufes eingeschränkt. Für die Betroffenen bedeutet die Erkrankung daher eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität.

Der therapeutische Bedarf nach indikationsspezifischen, langfristig anwendbaren effektiven und sicheren Therapeutika für die jugendlichen Betroffenen ist ausgesprochen hoch. Mit der Zulassung des ersten Antikörpers Dupilumab besteht nun erstmalig eine systemische Therapieoption als Langzeitbehandlung für jugendliche Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis zur Verfügung. Der G-BA hat den patientenrelevanten Zusatznutzen von Dupilumab bei erwachsenen Patienten bereits anerkannt und für diese Altersgruppe einen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen. Basis für den Zusatznutzen war seinerzeit die 52-wöchige randomisierte kontrollierte Studie CHRONOS.

Bei einer chronisch entzündlichen Erkrankung wie der atopischen Dermatitis fordert der G-BA in der Regel eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen. Das Studienprogramm für Kinder und Jugendliche als besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe unterliegt jedoch speziellen gesetzlichen Bestimmungen und Rahmenbedingungen für die klinische Prüfung. So dürfen im Einklang mit der Verordnung über Kinderarzneimittel Studien an Kindern und Jugendlichen nur dann durchgeführt werden, wenn sie unbedingt erforderlich sind, mit geringen Belastungen und Risiken einhergehen und nicht durch Studien an Erwachsenen ersetzt werden können.

Aus diesen Gründen erachtet Sanofi die durchgeführte und im Dossier dargestellte 16-wöchige randomisierte kontrollierte Studie bei Jugendlichen in Verbindung mit einer einarmigen Verlängerungsstudie von mehr als 24 Wochen als relevante Evidenz bei jugendlichen Patienten mit atopischer Dermatitis. Im Dossier für die Jugendlichen wurden zusätzlich die Langzeitdaten der Erwachsenen aus der CHRONOS-Studie berücksichtigt. Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung ebenfalls die CHRONOS-Daten herangezogen. Hierfür wählte das IQWiG zwar einen anderen methodischen Ansatz als Sanofi, dieser stellt aus unserer Sicht aber eine angemessene und nachvollziehbare Alternative dar.

Wie vom IQWiG in der Nutzenbewertung angeführt, sieht auch Sanofi die Voraussetzung für eine Datenübertragung gegeben. Das Krankheitsbild der atopischen Dermatitis ist bei Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar. Bezüglich der Wirksamkeit von Dupilumab ist keine bedeutsame altersbedingte Effektmodifikation nachweisbar. Das IQWiG sieht auf der Basis der ihm vorliegenden Daten der Altersgruppe der 18- bis 40-Jährigen aus der CHRONOS-Studie der Erwachsenen zu Woche 24 für die Jugendlichen einen Hinweis auf einen nichtquantifizierbaren Zusatznutzen. Dies entspricht dem Zusatznutzen, der vom IQWiG bereits in der Nutzenbewertung von Dupilumab für die Erwachsenen vorgeschlagen wurde.

Zugleich hat das Institut angemerkt, dass ihm die Daten der CHRONOS-Studie zu Woche 52 für das herangezogene Altersstratum der 18- bis 40-Jährigen nicht vorlagen. Diese Daten wurden im Rahmen der Stellungnahme vorgelegt und zeigen ebenfalls statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zugunsten von Dupilumab. Die Ergebnisse für das herangezogene Altersstratum sind somit konsistent und können auch aus Sicht von Sanofi zur Ableitung des Zusatznutzens für Jugend-

liche herangezogen werden. Wir möchten hervorheben, dass die vorliegenden Auswertungen unserer Auffassung nach durchaus eine Quantifizierung des Zusatznutzens ermöglichen. Wie bereits im Verfahren für die Erwachsenen durch den G-BA festgestellt, sind die Endpunkte EASI 75 und 90 sowie das SCORAD 75 und 90 als patientenrelevant einzustufen. Auch die weiteren Ergebnisse von Dupilumab bei den Endpunkten Juckreiz und gesundheitsbezogener Lebensqualität zeigen eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

Zusammenfassend ergibt sich daher aus Sicht von Sanofi für Dupilumab im Anwendungsgebiet atopische Dermatitis bei den Jugendlichen wie auch bei den Erwachsenen ein beträchtlicher Zusatznutzen. – Wir danken Ihnen für die Aufmerksamkeit und freuen uns nun auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Garbe. Ich eröffne die Fragerunde. Wer möchte? – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Könnten Sie erläutern, warum Sie die Studie nur 16 Wochen durchgeführt haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Zietze.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Das kann ich gern tun. Wie Frau Garbe bereits im Eingangsstatement erwähnt hat, gibt es eine Gesetzgebung für klinische Prüfung bei Kindern, nach der man versucht, abzuwägen, was die kürzeste mögliche Behandlungsdauer ist, die man wählen kann, um den Behandlungseffekt, den man bei Erwachsenen schon gesehen hat, zu bestätigen. Das war jetzt falsch herum. Also: Welche Studiendauer brauche ich mindestens, um den Effekt zu bestätigen, und wie kurz kann ich die Studie machen, um die Kinder und Jugendlichen nicht übermäßig zu belasten? Man hat im Studienprogramm gesehen, dass bei den Erwachsenen und den Jugendlichen in allen Studien der gleiche Verlauf eingetreten ist. Das heißt, man hat immer nach Woche zwei einen relevanten Therapieeffekt. Man sieht ein Therapiemaximum zwischen Woche zwölf und Woche 16. Dementsprechend ist das die rationale Studiendauer.

Der Hauptgrund ist, dass der pädiatrische Prüfplan in Zusammenarbeit mit dem Pädiatrischen Komitee der EMA erstellt wird. Da werden solche Details diskutiert, welche Studiendauer man mindestens braucht. Man hat sich mit dem PDCO geeinigt, dass 16 Wochen die angemessene Studiendauer ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe eine Nachfrage. Wie lange wird das Medikament bei Kindern gegeben?

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Das ist genauso eine Langzeittherapie wie für die Erwachsenen. Hier sieht die EMA im EPAR die Vergleichbarkeit zwischen den Populationen, eine Vergleichbarkeit des Krankheitsbildes, Vergleichbarkeit der Sicherheit. Das ist besonders hervorgehoben. In der Fachinformation gibt es dazu einen Absatz, dass die Langzeitsicherheit und das Nebenwirkungsprofil bei Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar sind, weshalb auf der Basis dieser Studie die Zulassung erfolgen konnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: So, wie ich das Studienprotokoll und auch den EPAR lese, ist der Hauptgrund dafür, dass wir hier eine verkürzte Studiendauer haben, also eine von 16 Wochen, der, dass es sich um eine Placebo-kontrollierte Studie handelt. Das heißt, Sie geben den Kindern in der Vergleichsgruppe keine Therapie, auch nicht die Therapie, die den Standard in dieser Situation darstellt, in einer Situation, in der wir doch ein relativ schweres Krankheitsbild haben. So interpretiere ich die Ausführungen

zu der Studiendauer. Das war abgesehen von der Studiendauer der Grund, warum wir die Studie nicht für geeignet halten, eine Aussage zum Zusatznutzen zu machen.

Sie setzen sogar die Therapie, die die Kinder vor der Studie bekommen, ab und erlauben dann ausschließlich in der Studie eine sogenannte Rescue-Therapie. Das ist ein Standarddesignelement, wenn Sie eine Placebo-kontrollierte Studie machen. Dann, wenn die Symptomatik – ich weiß nicht mehr, wie die genaue Formulierung war – nicht mehr tolerierbar ist, müssen Sie eine Rescue-Medication geben. Das ist natürlich weit entfernt von der Standardtherapie, die für eine Dermatitis bei Kindern in diesem Schweregrad eigentlich besteht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Möchten Sie das kommentieren, Frau Zietze? – Bitte.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Zunächst möchte ich ergänzen, dass ein Grund dafür, dass die Studie 16 Wochen lang war, die Tatsache war, dass es eine offene Verlängerungsstudie gibt, die wiederum ergänzende Evidenz liefert. Aber zunächst zu Ihrem Einwand bezüglich der Einwendung hinsichtlich des Placebo-kontrollierten Designs: Es war eine leitliniengerechte Hintergrund- und Rescue-Therapie möglich. Das heißt, die Jugendlichen haben alle eine Basistherapie nach Stufe 1 der Leitlinie erhalten. Das ist ein sehr wichtiger Bestandteil der Therapie. Dann konnten sie alle Bestandteile der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen der Rescue-Therapie erhalten. Davon ist auch Gebrauch gemacht worden. Es kann hier nicht davon ausgegangen werden, dass es eine Schwelle gibt, sondern wenn der Patient entweder neue Ekzeme hatte oder die Symptomatik sich nicht verbesserte, dann konnte patientenindividuell nach Maßgabe des Arztes die notwendige Therapie eingeleitet werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Können Sie für mich noch einmal die Hintergrundtherapie beschreiben?

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Die Hintergrundtherapie sind Emollienzen. Das ist die Stufe 1 des Stufenschemas in der Leitlinie.

Frau Dr. Wieseler: Emollienzen ist eine Salbe ohne Wirkstoff. Das sind Patienten mit einem hohen Schweregrad an Erkrankung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Zietze.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Das ist richtig. Das sind wirkstofffreie Salbengrundlagen. In der Leitlinie ist aber auch beschrieben, dass das für die Behandlung die Basis und bereits dadurch ein wichtiger Bestandteil abgedeckt ist. Die Jugendlichen konnten zusätzlich Antihistaminika bekommen und haben auch die Möglichkeit gehabt, TCS und Systemika in der Studie zu bekommen. Man darf nicht außer Acht lassen, wie die Patienten vorbehandelt sind. Das ist das eine. Die sind topisch vorbehandelt, die sind systemisch vorbehandelt. Viele Optionen bestehen bei Jugendlichen nicht. Da sind die Möglichkeiten, eine Therapie durchzuführen noch beschränkter als bei den Erwachsenen. Deshalb ist es durchaus ein rationales Studiendesign.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Noch einmal in Abgrenzung zu der CHRONOS-Studie, wo als Therapien zumindest topische Kortikosteroide erlaubt waren: Warum war das hier nicht erlaubt, obwohl sie das absetzen mussten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Zietze.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Das war als Rescue-Therapie erlaubt. Man muss sehen, dass die Patienten vor Eintritt in die Studie geprüft wurden, ob sie topisch austherapiert sind. Das ist ein Ein-

schlusskriterium in die Studie gewesen. Die werden nicht gerne dauerhaft mit topischen Kortikosteroiden behandelt, auch in der Potenz. Von daher ist das aus unserer Sicht nachvollziehbar.

Frau Bickel: Sie differenzieren zwischen Jugendlichen und Erwachsenen, wenn ich das richtig verstanden habe. In der Erwachsenenstudie ist das gemacht worden. Das war die Hintergrundtherapie. Sie konnten systemisch eine Rescue-Therapie einsetzen. Hier, wenn ich das richtig verstanden habe, besteht die Rescue-Therapie in topischen Kortikosteroiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Zietze.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): In topischen Kortikosteroiden und auch Systemika dem Stufenschema folgend. Man hat zuerst versucht, das mit topischen Kortikosteroiden höherer Potenz zu behandeln. Wenn es aber notwendig war, konnten auch Systemika gegeben werden.

Frau Bickel: Ich habe es immer noch nicht verstanden. Warum haben Sie da die topischen Kortikosteroide, obwohl die unzureichend behandelt sind, absetzen lassen und nur im Rahmen der Rescue-Therapie erlaubt? Liegt das nur an den Jugendlichen, oder woran liegt das? Das war in der CHRONOS-Studie anders.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? Frau Garbe?

Frau Dr. Garbe (Sanofi-Aventis): Ja, ich möchte. Frau Bickel, wir können ehrlicherweise Ihren Einwand offenbar nicht zufriedenstellend beantworten. Frau Zietze hat die Gründe dargelegt. Mehr können wir an der Stelle leider nicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich habe die gleichen Fragen, wie Frau Bickel. Wenn wir die Kinderstudie und die CHRONOS-Studie nebeneinanderlegen, haben wir in beiden Studien behandlungsbedürftige Patienten. In der CHRONOS-Studie bekommen die Patienten in der Vergleichsgruppe von Tag 1 topische Kortikosteroide einer mittleren Stärke. Das wird weiter im Rahmen von Rescue-Therapie adjustiert, abhängig von der Symptomatik. In der Studie mit Kindern bekommen die Kinder keine Therapie, sondern diese Emollienzen ohne Wirkstoff und ausschließlich, wenn die Symptomatik nicht mehr erträglich ist, können die Präparate eingesetzt werden, topische Kortikosteroide, die in der Erwachsenenstudie von Tag 1 als Therapiestandard gegeben werden, die auch Teil der zVT sind. Ich habe, wie gesagt, die gleichen Fragen, wie Frau Bickel, und die sind für mich noch nicht beantwortet, warum es diesen Unterschied zwischen diesen beiden Studien gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Prof. Werfel, vielleicht können Sie?

Herr Prof. Dr. Werfel (DGAKI): Wenn man sich das im Verlauf anschaut, muss man sagen, die Designs sind doch nicht so ganz unterschiedlich; denn sobald die drin sind – gut, anfangs haben sie nur die Basistherapie, die Emollienzen, bekommen –, aber sobald sie drin sind, konnten sie die Rescue-Therapie immer wieder nehmen. Das entspricht eigentlich schon ein wenig der klinischen Realität. Wir haben nicht so viele Patienten, die ständig immer wieder über Wochen ununterbrochen Steroide auf ihre Haut auftragen, sondern die machen on-off-Therapien, machen die Basistherapie, wenn es gutgeht, manchmal gar nichts, und wenn die Ekzeme aufflammen, therapieren sie nach Bedarf in der Realität hinterher. So ganz künstlich ist dieses Placebodesign nicht, wenn man vom Anfang absieht. Da ist es ein wenig künstlich, wenn man noch nichts erlaubt hat, aber ab der ersten Rescue-Phase spiegelt es eigentlich fast die Realität wider.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es Fragen? – Keine. Möchte keiner zanken? Eben war es so schön. Bitte schön, Herr Professor.

Herr Prof Dr. Kleine-Tebbe (Allergie- u. Asthma Zentrum Westend): Ich wiederhole mich ungern. Sie kennen das Argument schon, das jetzt kommt – nur umgedreht. Denken Sie an die Komorbiditäten. Aus allergologischer Sicht haben wir es mit Patienten zu tun, die nicht nur eine organspezifische Diagnose haben. Das bitte ich, mit zu berücksichtigen. Das trifft auch für die Jugendlichen mit schwerem atopischen Ekzem zu, die leider auch unter allergischer Rhinitis, allergischem Asthma und Nahrungsmittelallergien leiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gerade wegen dieser Komorbiditäten und wegen der schweren Behandlungsbedürftigkeit wundert mich hier der Einstieg. Die Erwachsenenstudie ist sehr gut bewertet worden. Es ist alles gesagt worden. Da sagt man, bei den Erwachsenen führt man die klassische Therapie fort. Selbst wenn bei Jugendlichen da eine etwas höhere Volatilität ist, ist der Einstiegspunkt für mich unerklärlich. Wenn ich das richtig im Kopf habe, ist hier im Vergleichsarm wesentlich weniger oft die Rescue-Therapie in Anspruch genommen worden, als wir es in der Erwachsenenstudie hatten, was erklärlich ist, wenn ich höher einsteige. Das ist für mich der Punkt, bei dem ich ein wenig Zweifel habe. Aber gut, das bleibt unaufklärlich.

Mit den 16 Wochen könnte ich leben, wenn man sagt – wir haben hier eine gewisse Spruchpraxis –, die EMA hat gesagt, Dosisfindung ist okay und sagt, das kann hier, weil es übertragbar sein könnte, möglicherweise der Wirkmechanismus von Erwachsenen auf Jugendliche – – Das wäre bei mir noch relativ unproblematisch. Was mich wundert, ist dieser ziemlich dünne Placeboarm, eine Salbe ohne Wirkstoff. Ich habe mittlerweile von diesen Anwendungsgebieten hier und von den Substitutionsausschlusslisten gelernt, dass offenbar häufig die Trägersubstanz wichtiger ist, als das, was an Wirkstoff drin ist. Das höre ich immer, wenn Produkte auf die Substitutionsausschlussliste wollen. Das ist der Punkt, der mir ein wenig Bauschmerzen macht. Darüber werden wir sicher tiefer diskutieren müssen. – Frau Rietzschel noch einmal, und dann würde ich Frau Garbe das Schlusswort geben.

Frau Dr. Rietzschel (Sanofi-Aventis): Ich möchte kurz auf die zVT eingehen. Der Placeboarm hat trotzdem eine Grund- und Rescue-Therapie. Die konnten nach Maßgabe des Arztes angewendet werden. Das ist so. Sie hatten eine Basistherapie der Stufe 1. Man gibt Jugendlichen und Kindern nicht dauerhaft TCS. Das braucht man nicht. Also muss es eine Form von Rescue-Therapie sein. Die konnte nach Maßgabe des Arztes angewendet werden. Nichtsdestotrotz möchte ich sagen, dass wir auch bei der RCT bei den Jugendlichen und bei den Erwachsenen gleichgerichtete Effekte sehen. Es sind große Effekte. Der Behandlungsunterschied zwischen Jugendlichen und Erwachsenen ist vergleichbar. Das haben wir im Dossier mit dem Heterogenitätstest dargestellt, der für alle Endpunkte darlegt, dass die Vergleichbarkeit gegeben ist.

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

Frau Dr. Garbe (Sanofi-Aventis): Bevor ich zum Abschlussstatement komme, würde ich noch einen Punkt ergänzen wollen. Ich habe verstanden, Sie hätten mit dem Evidenztransfer mitgehen können, aber die Frage der zVT treibt Sie ein wenig um.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, mich treibt um, wieso man hier einen anderen Aufsetzpunkt genommen hat, als in der CHRONOS-Studie. Wenn ich sage, okay, die Dinger sind unerträglich und die leiden, dann würde ich zunächst einmal sagen – bei allen Unterschieden zwischen Kindern und Jugendlichen und Erwachsenen, die Erwachsenen vertragen vielleicht ein wenig mehr Wirkstoff –, ich steige nicht mit Null ein, mit einer wirkstofflosen Salbe, und sage, ich schmiere mir einmal ein wenig weiße Salbe drauf. Erst dann, wenn – Frau Wieseler hat es formuliert – die Symptomatik unerträglich wird, war das die Voraussetzung für die Zulassung einer Rescue-Therapie, während du den alten sagst: „ja, Kamelle, de Prinz kütt“. Das, was das Portfolio in der bundesrepublikanischen Offizin-

Apotheke hergibt, das bekommst du zunächst einmal draufgeschmiert und dann schauen wir, in welchen Fällen noch Rescue möglich ist. Das ist der Punkt, für den ich bislang noch keine plausible Erklärung gefunden habe. Klar, kann man sagen, nach Maßgabe des Arztes im Notfall eine Rescue. Aber Voraussetzung für diese Rescue-Therapie war ein unerträglicher Leidensdruck. Das ist bei den Erwachsenen völlig anders gewesen. Das ist der Punkt, der mich ein wenig stört.

Für mich wäre es ethischer gewesen, wenn man bei Kindern und Jugendlichen – deshalb wundert es mich, dass die EMA das zugelassen hat – gesagt hätte, wenn wir zunächst davon ausgehen, dass der Wirkstoff in etwa eine gleichgerichtete Langzeitwirkung entfaltet, deshalb können wir nach 16 Wochen aufhören. Da hätte ich als EMA gesagt, da versuchst du, vielleicht mit angepassten Dosierungen oder Gott weiß was bei den Kindern und Jugendlichen eine Studie aufzusetzen, die ähnlich der CHRONOS-Studie ist, die gut war. Das ist der Punkt. Wir haben einmal einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgeworfen – gegen das IQWiG, aber egal –, weil wir gesagt haben, das ist ein überzeugendes Studiendesign. Für mich ist die Frage, warum man hier noch einmal 15 Schritte zurückgeht. – Jetzt haben wir alle provoziert, aber wir haben noch fünf Minuten Zeit. – Frau Zietze und dann Frau Garbe.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Ich wollte noch einmal darauf hinweisen, dass der Grund für den beträchtlichen Zusatznutzen am Ende auch die Anerkennung der patientenrelevanten Endpunkte und die Anerkennung der Umsetzung der zVT in der CHRONOS-Studie waren. Wenn man davon ausgeht, wie es das IQWiG beschrieben hat, dass man diese Ergebnisse auf die jugendliche Population übertragen kann, dann ist der Zusatznutzen für die Jugendlichen auch folgerichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, wenn man davon ausgehen kann, dass man das übertragen kann, wobei ich das niemals formuliert habe. Ich habe gesagt, ich hätte kein Problem damit, das zu übertragen, wenn man sagen würde, man hat eine Dosisfindung etc. pp. und ein einigermaßen vergleichbares Studiendesign. Das sind die Fälle, die wir hier zu bewerten haben, wo wir Evidenztransfer gemacht haben, wo man aber mit Rücksicht auf die jugendliche Population gesagt hat, man muss kürzer laufen oder kann bestimmte Wirkstoffe nicht einsetzen. Es hat bislang niemand hier in diesem Raum gesagt, egal welche Studie ihr vorlegt, wenn die EMA sagt, nach 16 Wochen wird alles gleich sein, egal wie das Studiendesign ist, wie die zweckmäßige Vergleichstherapie war, es ist eins zu eins übertragbar von den Erwachsenen auf die Jugendlichen, dann hätten wir die Fragerunde hier nicht zu machen brauchen. Das sehe ich im Augenblick noch nicht, damit Sie daraus keine falschen Rückschlüsse ziehen. Sonst könnten wir es an der Stelle beenden, dann können Sie sich dafür bedanken, dass wir die Evidenz transferieren und sagen, wir können Ihnen im schriftlichen Verfahren das Ergebnis der Bewertung mitteilen. So weit sind wir noch nicht. – Jetzt noch einmal Frau Rietzschel und dann Frau Garbe.

Frau Dr. Rietzschel (Sanofi-Aventis): Ich wollte noch einmal auf die Evidenzübertragung eingehen. Wir haben gezeigt, dass das Krankheitsbild vergleichbar ist, der Wirkmechanismus vergleichbar ist, die Wirksamkeit, die Sicherheit. Wir haben auch die Langzeitdaten der Jugendlichen, die unterstreichen, dass es keinen Wirksamkeitsverlust gibt. Wir haben bei den Erwachsenen einen beträchtlichen Zusatznutzen gesehen und wir haben die gleichen großen Effekte bei den Jugendlichen. Wir haben keine bedeutsamen Effektmodifikationen durch das Alter. Deshalb sind wir der Meinung, dass es auch bei den Jugendlichen einen beträchtlichen Zusatznutzen gibt, weil wir es übertragen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben uns geschrieben, dass Sie dieser Meinung sind. Das haben wir eingangs gehört. Frau Garbe wird uns das jetzt noch einmal sagen, ohne Ihnen vorgreifen zu wollen.

Frau Dr. Garbe (Sanofi-Aventis): Es ist, als könnten Sie Gedanken lesen. – Vielen Dank für den dieses Mal kurzen Austausch. Ich denke, unsere Position ist trotzdem klargeworden. Studien an Kindern und Jugendlichen dürfen nur dann durchgeführt werden, wenn sie unbedingt erforderlich sind und nicht durch Studien an Erwachsenen ersetzt werden können. Unserer Auffassung nach sollte in der frühen Nutzenbewertung für die jugendliche Population die gesamte Evidenz, auch die der Erwachsenen, berücksichtigt werden. Die Gründe dafür hat Frau Rietzschel gerade noch einmal zusammengefasst. Ich werde sie nicht wiederholen. Aber wir konnten auch zeigen, dass im Dossier über alle Endpunkte hinweg konsistente und große Effekte bei den Jugendlichen da waren. Es besteht zudem keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter. Das Krankheitsbild zwischen den Jugendlichen und Erwachsenen ist vergleichbar. Das hat Frau Rietzschel gerade erwähnt.

Auf der Grundlage der CHRONOS-Studie – das haben wir schon mehrfach gesagt –, haben wir einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Erwachsenenpopulation bekommen. Wir denken, dass die Daten von den Erwachsenen auf die Jugendlichen Übertragbar sind und folglich auch der Zusatznutzen, wenn wir die gesamte Evidenz der Jugendlichen, die vorliegt, und die der Erwachsenen in der Nutzenbewertung berücksichtigen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, dass Sie hier waren, dass Sie unsere Fragen beantwortet haben. Wir werden das selbstverständlich zu werten haben und in unsere Bewertung einfließen lassen. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 15:59 Uhr