

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Dupilumab (D-505)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. April 2020
von 15:53 Uhr bis 17:16 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Hofer

Frau Jensen

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

Herr Renninger

Frau Dr. Wacker

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

Frau Dr. Garbe

Frau Dr. Niemann

Frau Wolff

Frau Zietze

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

Frau Dr. Scheumann

Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde (DGHNO-KHC):**

Herr Prof. Dr. Klimek

Herr PD Dr. Chaker

Angemeldeter Teilnehmer **Prof. Dr. Bachert, Krefeld:**

Herr Prof. Dr. Bachert

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 15:53 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel, jedenfalls virtuell, des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stellungnahmeverfahren Dupilumab, chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Februar dieses Jahres, zu der Stellungnahmen abgegeben haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Sanofi-Aventis, als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde und Kopf- und Halschirurgie, Herr Prof. Dr. Bachert aus Gent, der Studienleiter der Sinusstudien war, dann weitere pharmazeutische Unternehmen, namentlich GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, AstraZeneca GmbH, der Ärzteverband Deutscher Allergologen, der Verband forschender Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Da wir heute auch wieder ein Wortprotokoll führen, muss ich zunächst die Anwesenheit feststellen, die entsprechend protokolliert wird. Ich möchte Sie bitten, wenn Sie nachher das Wort ergreifen, jeweils Ihren Namen zu nennen, damit wir die Mitschnitte entsprechend zuordnen können. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für Sanofi-Aventis, müssten da sein: Frau Dr. Garbe, Frau Dr. Niemann, Frau Wolff und Frau Zietze, ja. Dann müsste da sein für die Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde Herr Prof. Dr. Klimek. Er war heute Morgen schon einmal da, ist dann aber herausgefallen. – Herr Klimek, sind Sie da? – Herr Klimek ist nicht da, aber Herr Privatdozent Dr. Chaker, ja. Dann müsste da sein: Herr Prof. Dr. Dr. Bachert, ja, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Frau Dr. Scheumann und Herr Dr. Wilken. – Herr Wilken? – Herr Wilken schläft noch; okay. Frau Scheumann ist auf alle Fälle da. Wir stellen fest, ob Herr Wilken da ist. Herr Dr. Werner vom vfa ist immer noch da, Frau Dr. Hofer und Frau Jensen von AstraZeneca, Herr Renninger und Frau Dr. Wacker von GlaxoSmithKline sind auch da. Dann haben wir eigentlich alle aufgerufen. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht erwähnt wurde? – Niemand. Gut. – Dann können wir damit beginnen, dass wir dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, das aus seiner Sicht Relevante zur Dossierbewertung des IQWiG und zur Einschätzung des Wirkstoffes zu sagen. Dann werden wir in eine Frage- und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Dr. Garbe, bitte schön. Dann haben Sie das Wort.

Frau Dr. Garbe (Sanofi-Aventis Deutschland): Sehr geehrter Herr Prof. Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, heute noch einmal die offenen Fragen zur Nutzenbewertung von Dupilumab im Anwendungsgebiet schwere chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen zu klären. Ich möchte zunächst das Team von Sanofi kurz vorstellen. Zugeschaltet sind heute Frau Dr. Niemann; sie verantwortet die Medizin im Bereich Immunologie und Atemwege, Frau Wolff, die vonseiten der Biostatistik maßgeblich für das Dossier verantwortlich war und Frau Zietze, die ebenfalls mit dem Dossier und der Stellungnahme sehr vertraut ist. Ich selbst leite den Bereich evidenzbasierte Medizin bei Sanofi.

Bevor wir uns der aktuellen Nutzenbewertung widmen, möchte ich gern noch ein paar Worte zu Dupilumab im Allgemeinen sagen. Dupilumab wurde 2017 erstmals im Anwendungsgebiet atopischer Dermatitis bei Erwachsenen zugelassen, und nach den Anwendungsgebieten Asthma und atopischer Dermatitis bei Jugendlichen, über die wir hier zu Beginn des Jahres gesprochen haben, umfasst die aktuelle Indikationserweiterung nun das Anwendungsgebiet schwere chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen oder kurz CRSwNP. Die schwere chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen ist keine banale Erkrankung. Die Schleimhaut der Nase und der Nasennebenhöhlen ist von einer dauerhaften Entzündung betroffen, was zu einer chronischen Obstruktion der Nase führt. Zudem weisen Menschen mit schwerer CRSwNP beidseitig vorliegende Nasenpolypen auf. Sowohl die dadurch bestehende und bei einigen Patienten vollständige Blockade der Nasenwege als auch das permanente und starke Laufen der Nase behindern die Nasenatmung und stellen damit allein schon eine große Einschränkung für die

Patienten dar. Zudem ist der Geruchssinn stark beeinträchtigt. Bei vielen Betroffenen kommt es sogar zum völligen Verlust dieses Sinnes, was nicht nur eine große Einschränkung der Lebensqualität darstellt, sondern potenziell auch gefährlich sein kann, wenn Gerüche wie ausströmendes Gas oder Brand nicht mehr wahrgenommen werden können.

Die Symptome werden von den Patienten als außerordentlich störend und belastend empfunden, insbesondere, weil sie über einen langen Zeitraum von mehreren Jahren, teils Jahrzehnten, bestehen. Sie schränken die Möglichkeit der Patienten, aktiv am Leben teilzunehmen, etwa Sport zu treiben, sehr stark ein. Zudem ist die Schlafqualität schlecht. Die Patienten sind dadurch tagsüber abgeschlagen und unkonzentriert. Dupilumab ist zugelassen als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden, speziell für Patienten mit schwerer unkontrollierter chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen. Die Schwere zeichnet sich durch das Vorliegen schwer ausgeprägter Symptome aus. Unkontrolliert sind die Patienten, weil die Erkrankung trotz Vortherapie mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Zudem bergen sowohl die systemische Kortikosteroidtherapie als auch die chirurgische Entfernung der Nasenpolypen das Risiko schwerer Nebenwirkungen bzw. Komplikationen.

Weitere Therapieoptionen standen für diese schwer betroffenen Patienten bisher nicht zur Verfügung. Dupilumab ist das erste und bisher einzige Biologikum, das zur Therapie der schweren unkontrollierten CRSwNP zugelassen wurde. Dupilumab wurde in zwei randomisierten klinischen Studien, in den Studien SINUS-24 und SINUS-52, als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden bei Patienten mit schweren CRSwNP-Symptomen trotz Vortherapie mit systemischen Kortikosteroiden und/oder Operation direkt mit der zVT, den intranasalen Kortikosteroiden verglichen.

In der Metaanalyse zu Woche 24, auf der das Dossier beruht, sehen wir über alle untersuchten Symptomendpunkte hinweg, darunter nasale Obstruktion, Verlust des Geruchssinnes und der krankheitsspezifische Fragebogen SNOT-22, eine signifikante und klinisch relevante große therapeutische Verbesserung unter Therapie mit Dupilumab als Add on zu intranasalen Kortikosteroiden. Außerdem wurde unter Therapie mit Dupilumab sowohl eine signifikante Vermeidung von Nasennebenhöhlenoperationen als auch des Einsatzes systemischer Kortikosteroide erzielt. Die Studiendaten zu Woche 52 bestätigen, dass diese Effekte nachhaltig sind. Das Nebenwirkungsprofil von Dupilumab als Add-on-Therapie zeigt dabei keine Nachteile gegenüber intranasalen Kortikosteroiden allein. Aus den homogenen, ausschließlich positiven und statistisch signifikanten Effekten der Metaanalyse leiten wir daher einen Beleg für einen Zusatznutzen ab. Gemessen an der Schwere der Symptome und dem Ausmaß der Verbesserung lässt sich der Zusatznutzen entgegen der Einschätzung des IQWiG als erheblich quantifizieren. – Ich danke Ihnen für die Aufmerksamkeit und freue mich auf die heutige Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Garbe. Ich stelle für das Protokoll fest: Um 16:03 Uhr ist Herr Prof. Klimek zu uns gestoßen. Herzlich willkommen, Herr Klimek.

Nach dieser Einführung von Frau Garbe würde ich jetzt mit der ersten Frage beginnen, vielleicht an die Kliniker: Welche Patienten kommen in der klinischen Praxis für eine Behandlung mit Dupilumab konkret in Frage? Das würde uns interessieren. Und dann die Frage, ob „Operationen“, zum Beispiel endoskopisch gestützte Nasenhöhlenchirurgie, im Rahmen der Operationalisierung des Endpunktes „Zeit bis zur Notfallbehandlung“ patientenrelevant sind. Das wären zwei Dinge, die ich gerne von den Klinikern wissen würde. Wir beginnen mit Herrn Chaker, und dann könnten vielleicht Herr Klimek und Herr Prof. Bachert etwas dazu sagen. – Herr Chaker, bitte schön.

Herr PD Dr. Chaker (DGHNO-KHC): Herzlichen Dank. – Ich hoffe, Sie können mich gut hören.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, sehr gut.

Herr PD Dr. Chaker (DGHNO-KHC): Sehr geehrter Herr Prof. Hecken! Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen! Ich habe die große Ehre und das Vergnügen, an dieser Stelle gemeinsam mit den anderen HNO-ärztlichen Fachkollegen kurz über diese neue therapeutische Möglichkeit mit Ihnen zu sprechen. Die konservative und die chirurgische Therapie bei diesen Patienten müssen Hand in Hand gehen. Die HNO ist ein chirurgisches, aber auch ein heilkundliches Fach. Es gibt Patienten, für die diese Operation sehr segensreich ist, die davon nach wie vor und auch weiterhin sehr profitieren. Sinusitis ist etwas sehr Häufiges. Circa 10 % aller Menschen in Europa leiden grundsätzlich an einer Sinusitis, aber nur vergleichsweise wenige Menschen leiden an chronischer Sinusitis mit Nasenpolypen. Einem großen Teil dieser Patienten können wir mit topisch nasalen Steroiden sehr gut helfen, einem gewissen Anteil dieser Patienten helfen wir mit dieser Operation weiter. Manche Patienten allerdings haben eine derart – ich nenne das einmal – sich selbst verstärkende, sich selbst perpetuierende chronische Entzündungsreaktion, dass wir diese nicht adäquat durch operative Maßnahmen und flankierende topische Steroide adressieren können.

Wir sind sehr dankbar, genau für diese Patienten diese neue therapeutische Möglichkeit erhalten zu haben, von der wir inzwischen gesichert durch zwei sehr gut durchgeführte Phase-III-Studien und durch vorherige Phase-II-Studien wissen, dass sie sehr gut funktioniert. Das heißt, es ist ein vergleichsweise kleines Zielkollektiv, das wir damit adressieren, aber eines, das sonst mindestens jährlich die Kliniken oder auch die großen Praxen aufsucht, mit einer großen, eigentlich wirklich drastischen Einschränkung der Lebensqualität kämpft und auch mit einer häufigen Banalisierung dieser Symptome auseinandergesetzt wird. Wir haben in diesem Zusammenhang vorhin die Hyposmie genannt bekommen. Stellen Sie sich vor, es brennt, und Sie können es nicht riechen. Stellen Sie sich vor, Sie können am sozialen Leben nicht wirklich teilnehmen, weil Sie eigentlich eine subtotale Obstruktion Ihrer oberen Atemwege haben. Sie schlafen deshalb schlecht, Sie können schlechter und weniger produktiv arbeiten.

Diese Patienten sehe ich selber auch häufig, genauso wie alle meine versierteren und erfahreneren Kollegen vor Ort regelmäßig in den Sprechstunden. Die bekommen wir, wenn überhaupt, bisher nur mit systemischen Steroiden und auch häufig nicht einmal dadurch kontrolliert – mit den bekannten langfristigen Nebenwirkungen. Dupilumab hat sehr beeindruckend in klinischen Studien gezeigt, dass es funktioniert. Aus der tagtäglichen Praxis kann ich Ihnen sagen: Es ist bei Weitem nicht so, dass wir das für alle Patienten werden einsetzen können. Für die wenigen richtigen, die in diese Indikation passen und die frustriert mehrfach operiert worden sind, wo wir durch forcierten und auch intelligenten Einsatz von topischen Methoden nicht weiterkommen, ist das genau das richtige Medikament.

Herr Prof. Dr. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Chaker. – Dann Herr Prof. Klimek: Was sind die wenigen richtigen?

Herr Prof. Dr. Klimek (DGHNO-KHC): Vielen Dank für die Möglichkeit zur Stellungnahme. – Ich kann mich den Worten von Herrn Chaker anschließen. Es ist sicherlich ein ausgewähltes Patientenkollektiv, das mit diesem Präparat zu behandeln ist. Für diese Patienten ist es aber umso wichtiger. Ich selbst sehe Patienten, die vier-, fünf-, sechsmal und häufiger operiert worden sind, und letztlich ist auch eine systemische Steroidgabe auf Dauer nicht möglich, nicht erfolgreich oder von zu vielen Nebenwirkungen behaftet, sodass wir hier einen ganz eindeutigen Zusatznutzen sehen. Der ist klinisch für diesen kleinen Teil der Patienten ganz erheblich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Klimek. – Dann Herr Prof. Bachert.

Herr Prof. Dr. Dr. Bachert (Krefeld): Guten Tag noch einmal. Herzlichen Dank für die Einladung, Herr Prof. Hecken. – Meine Aufgabe ist mehr und mehr geworden, mich in der Universität Gent exakt um

diese Patienten zu kümmern. Ich sehe vor allem die schwierigen Patienten unter diesen Nasenpolypenpatienten. Einige sind mehr als zehnmal operiert, einige hatten auch schon einige Komplikationen von Chirurgie hinter sich. Es gibt hier ganz klar und zum Teil sehr früh im Leben anfangende Nasenpolypenerkrankungen, die sehr schwierig mit dem unter Kontrolle zu bringen sind, was wir im Moment zur Verfügung haben. Natürlich versuchen wir immer alles zuerst. Die meisten Patienten kommen mit topischen Steroiden, die sie auch relativ brav nehmen. Das ist anders als bei der allergischen Rhinitis, wo die Compliance oder die Adherence nicht so besonders gut ist. Bei dieser Erkrankung ist sie sehr viel besser. Die Patienten nehmen das auch zweimal und trotzdem reicht es nicht aus. Sie bekommen dann manchmal etwas zu viele von diesen oralen Steroidstößen pro Jahr. Das sieht man auch an den entsprechenden Parametern, die sich dann ändern, noch ein Metabolismus usw. Das ist alles hinlänglich bekannt.

Als Möglichkeit bleibt dann noch die Operation, die aber – und die Literatur habe ich Ihnen geschickt – im Allgemeinen 0,5 bis 1 % schwere Nebenwirkungen oder schwere Komplikationen hat. Das schließt das Erreichen des Augeninhalts mit Blindheit ein. Es schließt das Durchstoßen der Schädelbasis mit Blutungen ein, intrazerebral. Das sind wenige Fälle, aber wenn Sie rechnen, 0,5 % bei – wie viele Operationen haben wir derzeit? –, ich glaube, 72 000 im Jahr oder 56 000 im Jahr, dann ist das nicht ganz wenig. Wenn man sich dann die Möglichkeiten anschaut – Was für den Patienten eigentlich am wichtigsten ist – und das wird immer ganz oben bewertet –, ist der Geruchssinn. Der Geruchssinn hat, darauf sind wir schon eingegangen, viele Funktionen, auch im zwischenmenschlichen Leben, beim Essen. Man hat eigentlich keine Freude mehr am Essen und auch nicht an anderen Dingen des Lebens, weil dieses wichtige Organ ausgeschaltet wurde. Das Erste, was mit der Dupilumab-Therapie zurückkommt, und zwar so, dass sie – ich sage das jetzt mal, ich weiß nicht, ob die Firma das gerne hören möchte – eigentlich entblinden innerhalb der ersten zwei bis vier Wochen, ist der Geruchssinn; und die Patienten kommen mit einem ganz klaren, sehr positiven Erlebnis trotz ihrer vorherigen Operation zu Ihnen und sagen: Ich kann wieder riechen. Das ist auch für Sie als Arzt das Zeichen, dass die Therapie entsprechend wirkt. Anosmie in 76 % der Fälle dieser Phase-III-Studien wird in Osmie zurückverwandelt in 50 % dieser Patienten, zwei Drittel können wieder riechen. Das ist ein ganz entscheidender Vorteil, natürlich gibt es dabei auch noch andere Vorteile, zum Beispiel, dass die Patienten durch die Nase atmen können. Das ist das, was ganz entscheidend ist, abgesehen davon, dass viele dieser Patienten Asthma haben und auch da von der Therapie profitieren.

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

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich glaube, Herr Prof. Hecken hat vorhin auch gefragt, welchen Stellenwert die OP als patientenrelevanter Endpunkt in dieser Studie hat. Ich habe jetzt verstanden, dass die Patienten, die Sie als besonders relevant ansehen, für dieses Anwendungsgebiet schon sehr oft voroperiert sind. Kann man dann überhaupt noch sagen, dass eine OP ein relevanter Endpunkt ist, der hier erhoben wird? Ist nicht irgendwann einmal ein Endpunkt mit den Operationen? Kann man das Operieren endlos fortsetzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Prof. Bachert.

Herr Prof. Dr. Dr. Bachert (Krefeld): Es sind einzelne Patienten mit 60 Operationen während des Lebens beschrieben. Das ist natürlich furchtbar viel. Da ist jede Polypektomie, also das Entfernen von Nasenpolypen, gemeint. Natürlich kann man diese Operation immer wieder wiederholen. Alles, was in die Nase fällt, außer Nasennebenhöhlen, kann man herausnehmen und das als Operation darstellen. Aber das ist nicht das, was wir meinen. Wir meinen, dass man auch die Nasennebenhöhlen mit der Operation mitbehandelt. Da sind gewisse Grenzen gesetzt, weil Sie durch mehrere Operationen Nar-

benbildungen bekommen, weil Ihr Risiko an Komplikationen deutlich steigt. In den Studien mit Dupilumab war es so: Wenn ich mich richtig erinnere, hatten 62 % oder so eine Operation, die meisten hatten eine Operation davor. Da haben Sie im Leben eines schweren Nasenpolypenpatienten noch Spielraum. Natürlich ist es genau das, was der Patient vermeiden will; denn es ist logisch, das heißt immer Risiko für den Patienten. Es ist sehr unangenehm, er muss sein Leben unterbrechen, muss in die Klinik kommen, danach drei, vier Wochen behandelt werden, um dann wieder zurück zur Arbeit zu können. Natürlich hat er die möglichen Komplikationen in Kauf zu nehmen, und das ist nicht angenehm. Insofern ist es ein ganz entscheidender Punkt. Natürlich werden Sie die Zahlen über ein Jahr gering halten. Wenn Sie die Studie über drei Jahre gemacht hätten, wären viel höhere Zahlen herausgekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bachert. – Herr Klimek vielleicht ergänzend und Herr Chaker? – Herr Klimek.

Herr Prof. Dr. Klimek (DGHNO-KHC): Als Endpunkt für die Studie ist das sicherlich ein geeigneter Endpunkt; denn tatsächlich ist die Frage: Wäre in dieser Situation eine Operation angezeigt gewesen? Dass jede zusätzliche Operation zusätzliche Risiken mit sich bringt, weil man schon in einem voroperierten Sinus operiert, weil es Vernarbungen gibt, weil es bestimmte Landmarken einfach nicht mehr gibt, an denen man sich als Operateur orientiert, sagt eigentlich nur aus, dass jede Operation gespart werden sollte. Aber, wie Herr Prof. Bachert schon sagte, wenn die Indikation gegeben ist, eignet es sich naturgemäß auch als Parameter in dieser Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Klimek. – Herr Chaker, bitte.

Herr PD Dr. Chaker (DGHNO-KHC): Fehlende Krankheitskontrolle triggert Eskalation. Eskalation in diesem Falle ist Operation als Ultima Ratio. Deshalb ist das vom Studiendesign her absolut okay. Im echten Leben würde ich einen Patienten nicht zu einer Operation raten, wenn das ein Patient aus diesem Kollektiv ist, sondern zu dem Biologic.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, beantwortet das Ihre Frage? – Okay. Dann habe ich Frau Grell, Frau Schütt, Frau Müller, Frau Afraz und Frau Biester. Fangen wir mit Frau Grell an. Bitte schön.

Frau Dr. Grell: Mir ist aufgefallen, dass ein erheblicher Anteil von Patienten in der Studie eine Analgetika-Intoleranz aufwies. In den beiden Studien war das bei 30 bzw. 26,8 % der Fälle. Mich würde interessieren: War eigentlich dokumentiert, ob ein Absetzen der Analgetika wirklich nicht ging? Und als Zweites: Wie viele Patienten haben in welchem Studienarm dann die Analgetika doch abgesetzt? Die Frage geht dahin, weil das auch zu erheblichen Verzerrungen führen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Grell. Wer möchte? – Herr Klimek.

Herr Prof. Dr. Klimek (DGHNO-KHC): Frau Grell, das Krankheitsbild der Analgetika-Intoleranz muss man an dieser Stelle, glaube ich, noch einmal erläutern; denn der Name ist tatsächlich historisch gewachsen und beruht darauf, wie der Name schon sagt, dass diese Patienten Analgetika nicht vertragen oder dass bestimmte Analgetika bei ihnen zu Schleimhautentzündungen führen. Tatsächlich heißt das aber nicht, dass diese Patienten diese Analgetika auch fortlaufend nehmen müssen. Es kann sein, dass diese Patienten diese Analgetika schon seit zehn Jahren nicht mehr genommen haben; denn tatsächlich ist das Problem, dass sie eine Störung ihres Arachidonsäure-Metabolismus haben, den sie immer haben, egal, ob sie Analgetika nehmen oder nicht, der nur durch Analgetikagabe exazerbieren kann, weil dadurch vor allen Dingen Zyklooxygenasen gehemmt werden.

Das heißt also, Ihre Frage ist sehr verständlich, aber der Großteil dieser Patienten hat sicherlich während dieser Studien überhaupt keine Analgetika genommen, und ein Absetzen hätte deshalb auch nicht

zu einer Verbesserung geführt; denn das Problem ist tatsächlich ein Immunmetabolismusproblem, das diese Patienten haben, und das andere ist einfach die historische Namensgebung, die zu diesem Syndrom geführt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Klimek. – Frau Grell, ist das ausreichend?

Frau Dr. Grell: In jeder Leitlinie finde ich aber, dass bei Analgetika-Intoleranz bei chronischer Sinusitis Analgetika streng abzusetzen sind; insofern stellt sich mir tatsächlich die Frage. Sie haben gesagt, es ist eigentlich nur eine Diagnose, aber wie viele Patienten haben eigentlich die chronische Sinusitis unterhalten, weil sie eine Analgetika-Toleranz haben und weil sie trotzdem Analgetika weiter genommen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bachert hat sich gemeldet. Bitte.

Herr Prof. Dr. Dr. Bachert (Krefeld): Normalerweise haben Patienten mit Nasenpolypen keine oder wenig Beschwerden. Es gibt von der Krankheit keine Schmerzsymptome, keine Beschwerden im Sinne von Kopfschmerzen oder vielleicht Druckgefühl, aber nicht wirklich die Kopfschmerzen. Das ist typisch für die chronische Sinusitis ohne Nasenpolypen. Also, von der Erkrankung selber gibt es keinen Grund, ständig Analgetika zu nehmen. Was wir wissen, ist, dass es vor allem NSAID sind, also nicht steroidale anti-inflammatorische Arzneimittel, vor allem das Aspirin. Man kann natürlich auch Ibuprofen usw. nehmen, und man kann zum Beispiel auf Paracetamol ausweichen. Es ist nicht so, dass diese Patienten nicht versorgt werden könnten, wenn sie zum Beispiel Kopfschmerzen haben. Aber das ist im Grunde etwas, was wir noch nicht mal nachgeschaut haben. Diese Frage habe ich selbst noch nie so im Vordergrund gesehen. In der Regel ist es so, dass diese Patienten, gerade wenn sie zum Beispiel einen Asthma-Anfall bekommen würden, natürlich dieses Aspirin vermeiden. Es gibt einige, die für Aspirin in einer Intoleranzinduktion sind, aber das ist immer noch die Ausnahme.

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

Frau Dr. Grell: Darf ich noch eine zweite Frage stellen?

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

Frau Dr. Grell: Aufnahmekriterium in der Studie waren bilaterale Polypen, und unilaterale gelten als wesentlich seltener, wobei es unterschiedliche Fallzahlen dazu gibt, jedenfalls die ich gefunden habe. Die gehen zum Teil bis über 40 %. Für mich stellt sich die Frage, da die Zulassung, wie ich sie lese, auch die unilaterale Polypen einbezieht: Sind die Daten auf unilaterale Polypen übertragbar, oder stellt sich hier eventuell auch eine andere Diagnostik?

Herr Prof. Dr. Dr. Bachert (Krefeld): Es gibt unilaterale Nasenpolypen. Das ist vor allem der Choanalpolyp. Der ist in der Regel ein einseitiger Polyp, der aus der Kieferhöhle kommt und in die Nasopharynx fällt. Das ist aber eine völlig andere Erkrankung. Da ist nicht viel Entzündung dabei, als das, was wir als beidseitige Nasenpolypose oder CRS mit Nasenpolypen bezeichnen. Die sind im Anfang, wenn Sie den Patienten zum ersten Mal sehen und dann zum Beispiel operieren, in aller Regel beidseitig. Sie können unterschiedlich sein, sie können einen Polyp-Score I und auf der anderen Seite einen von IV haben. Den I-er sehen Sie nur mit dem Endoskop, bei dem IV-er müssen Sie nur das Spekulum in die Nase setzen, die ganze Nase ist verstopft. Es gibt unterschiedliche Ausprägungen pro Seite, aber im Grunde ist das ein Marker der Erkrankung, das ist ganz typisch eine beidseitige Polyposis nasi. Wenn Sie die über den Zeitraum begleiten, über die Jahre, zwei, drei Operationen, dann wird das nicht immer noch beidseitig sein, das kann auch dann nur noch einseitig sein, wobei die Frage ist: Ist es noch die gleiche Erkrankung? Dazu gibt es Untersuchungen. Diese Polypen sind nach wie vor hoch eosinophil oder Typ II, wie wir heute sagen, exprimieren IL-5, ECP, IgE oder nach wie vor das gleiche Krankheitsbild.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Klimek ergänzend und Herr Chaker vielleicht dazu.

Herr Prof. Dr. Klimek (DGHNO-KHC): Ja, ich kann das nur bestätigen und sagen, dass grundsätzlich von den Empfehlungen, die wir als Ärzteverband geben würden, diese einseitige Polyposis, wenn sie in der Erstdiagnose auftritt, zuerst einmal keine sehr günstige Indikation wäre.

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

Herr PD Dr. Chaker (DGHNO-KHC): Wir dürfen nicht vergessen, dass klinische Phänomene apparent werden. Da ist völlig egal, welchen pathophysiologischen Hintergrund sie haben. Insofern muss man sagen, dass die Einschlusskriterien sowohl in die entsprechenden Studien, die wir heute diskutieren, als auch für die In-Label-Indikation eigentlich recht ... (akustisch unverständlich) gewählt worden sind. Ziel ist es, genau diese entzündlichen Polypen aus einem weitergefassten eosinophilen allergischen Kontext wie auch immer mit dieser Therapie zu adressieren. Die Antrochoanalpolypen, die gerade Herr Prof. Bachert beschrieben hat, gehören sicherlich nicht dazu. Natürlich müssen wir auch in unserer Fachgesellschaft – und die ärztlichen Kolleginnen und Kollegen interessieren sich sehr dafür – ganz bewusst dahingehend schulen, wie wir bei welchen Patienten mit welchen Erfolgsaussichten ein derart vielversprechendes, aber auch teures Medikament einsetzen.

Es ist absolut sinnvoll, dass Sie diese Frage stellen, denn nur so kann man das klären, genauso wie Ihre sehr gute Frage zur Analgetika-Intoleranz, weil das für fachfremde Menschen ein völlig anderes Konstrukt ist als für uns. Für uns ist das so klar gewesen, dass wir, glaube ich, alle erst einmal überrascht waren, dass Sie diese Frage gestellt haben. Natürlich bekommt kein Patient mit einer chronischen Sinusitis ein Schmerzmittel und wenn, dann verträgt er meinetwegen Paracetamol. Aber es klassifiziert eben diese bestimmte Subgruppe, und da finden wir eigentlich wahrscheinlich unisono die Indikation sehr treffend.

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

Frau Dr. Grell: Darf ich noch eine Nachfrage stellen?

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

Frau Dr. Grell: In Leitlinien, die Sie auch herausgeben, ist Kopfschmerz durchaus ein Leitsymptom bei der chronischen Polysitis. Insofern ist es bei der Freiverkäuflichkeit von NSAR eher naheliegend, dass Patienten NSAR oder ASS nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bachert oder Herr Chaker. – Wer fängt an? Herr Bachert, bitte.

Herr Prof. Dr. Dr. Bachert (Krefeld): Natürlich haben die Patienten auch Kopfschmerzen. Das ist aber ein ganz anderer Schmerz, als wenn sie zum Beispiel einen frontalen Stirnkopfschmerz haben, weil sie eine chronische Sinusitis haben. Das ist eigentlich mehr ein dumpfes Gefühl, dass es drückt. Da sitzt viel Masse in dieser Nasennebenhöhle, die nicht heraus kann, da sitzt viel Sekret drin und Druck über das Gewebe. Früher habe ich häufiger mal gesagt: Eigentlich machen Nasenpolypen keine Schmerzen, bis ein Arzt, ein Chirurg, dran war und versucht hat, die zu operieren. Dann machen sie zum Teil Schmerzen. Dann bekommen Sie richtige Stirnkopfschmerzen. Aber zum eigentlichen Krankheitsbild gehört das viel weniger als bei der CRS ohne Nasenpolypen. Die Nasenpolypen können Sie in der Praxis mit dem Blakesley herausnehmen, und der Patient hat beim Herausnehmen noch nicht einmal Schmerzen. Eigentlich sind die sehr erträglich, wobei es dieses Druckgefühl gibt. Das ist aber mit dem eigentlichen Kopfschmerz nicht vergleichbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bachert. – Herr Chaker.

Herr PD Dr. Chaker (DGHNO-KHC): Kopfschmerzen sind ein Kann-Kriterium, ganz sicherlich kein Muss-Kriterium. Sie beziehen sich in erster Linie auf chronische Sinusitis ohne Nasenpolypen. Natürlich gibt es Patienten mit Polypen, die Kopfschmerzen haben. Wenn diese Over the Counter zu Aspirin greifen würden, besteht ein 30-prozentiges Risiko einer anaphylaktischen Reaktion. Das heißt, unser Job ist es tatsächlich, diesen Patienten anderweitige Hilfsmittel zur Hand zu geben, in diesem Fall zum Beispiel nicht steroidale Antiphlogistika wie Paracetamol.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Grell, okay?

Frau Dr. Grell: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Frau Schütt, dann Frau Müller, Frau Afraz und Frau Biester. – Frau Schütt, bitte.

Frau Schütt: Ich habe eine Frage an die Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben jetzt noch über die Schmerzen nach der Operation nachgedacht, stimmt's? Tut nicht weh, bis ein HNO-Doktor dran war und operiert hat. Darüber denke ich heute Abend noch ein wenig nach. – Bitte, Frau Schütt.

Frau Schütt: Wie hoch ist der Anteil von Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, die keine intranasalen Kortikoide bekommen, und welche Gründe liegen dafür vor? Als Zweites würde mich noch interessieren, wie das Mometason im vorliegenden Anwendungsgebiet bei diesen Patienten dosiert wird.

Herr Prof. Dr. Dr. Bachert (Krefeld): Wir tun eigentlich nichts anderes, als zu predigen, dass man Nasenpolypen mit topischen Steroiden behandelt, und zwar zweimal täglich, also doppelte Dosis wie bei der allergischen Rhinitis, egal welches dieser Steroide das ist. Wenn das immer noch nicht verstanden wurde, dann ist es schlimm. Es ist aber so: Sie müssen sich vorstellen, und Sie sehen das auch an dieser Studie mit Dupilumab: Die Patienten, die ihr Steroid über das Jahr bekommen haben, haben mit ihrer Polypengröße nicht reagiert, die Polypen sind gleich groß geblieben. Das zeigt Ihnen sehr deutlich, dass ab einem bestimmten Entzündungsgrad und der Größe der Polypen diese topischen Steroide, auch wenn sie unter einer Studie ausgesprochen gut genommen werden, weil alles kontrolliert wird, an den Nasenpolypen nichts mehr machen. Da kann ich mir schon vorstellen, dass so mancher Patient sagt: Na, was soll ich denn damit?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung? Herr Klimek.

Herr Prof. Dr. Klimek (DGHNO-KHC): Wir sprechen tatsächlich von den Patienten, die trotz Nasenpolypen quasi maximal in einem steady state sind und sich definitiv nicht mehr verbessern, meistens sogar unter den nasalen Steroiden weiter verschlechtern. Das sind die Patienten, um die es hier geht. Es gibt auch andere Patienten, die für dieses Präparat nicht infrage kommen. Das sind diejenigen Patienten, die mit einem nasalen Steroid gut therapiert sind. Auch diese Patienten haben und behandeln wir. Das sind aber die, die definitiv wahrscheinlich höchstens einmal operiert werden und dann mit einem nasalen Steroid so gut kontrolliert sind, dass sie weder eine weitere Operation noch ein solches Biologikum brauchen. Das ist aber nicht die Zielgruppe für dieses Präparat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Chaker, Sie haben genickt. Sie sehen das genauso? – Okay. Frau Schütt, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Schütt: Ich habe noch eine kurze Nachfrage. Habe ich das richtig verstanden, dass die Patienten, die jetzt für das Dupilumab infrage kommen, die Patienten sind, die trotz topischer Steroide nicht gut eingestellt sind; also die Patienten, die weiterhin einen Bedarf für die Therapie haben? Patienten, die gut eingestellt werden, würden das Dupilumab nicht bekommen?

Herr Prof. Dr. Klimek (DGHNO-KHC): Ganz genau richtig. Ich würde tatsächlich, wenn ein Patient zu mir käme, der sagt, dass er für einen Zeitraum X kein topisches Steroid genommen hat, den Patienten erst einmal einstellen. Wenn er anspricht, braucht er dieses Dupilumab nicht. Auf jeden Fall müssen diese Patienten unter topischem Steroid weiterhin Beschwerden haben oder sogar progredientes Polypenwachstum, und das haben die tatsächlich auch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Klimek. – Herr Chaker, ebenso?

(Zuruf Herr PD Dr. Chaker)

Herr Bachert auch? Okay. – Frau Schütt?

Frau Schütt: Gut. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann habe ich Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe eigentlich eine Frage zu den Safety-Daten, aber vorher hätte ich noch eine kurze Nachfrage zu dem, was eben diskutiert wurde. Sie haben ausgeführt, Herr Prof. Klimek, dass Patienten erst dann für Dupilumab infrage kommen, wenn sie auf topische Steroide nicht ansprechen. Nun haben wir hier das Anwendungsgebiet: Patienten, die für systemische Steroide und/oder chirurgische Eingriffe nicht ausreichend kontrolliert werden können. Gehe ich richtig in der Annahme, dass die Eskalation so läuft: topische Steroide, dann erst systemische oder OP und dann Dupilumab, also dass es praktisch noch dazwischengeschaltet ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Klimek.

Herr Prof. Dr. Klimek (DGHNO-KHC): Absolut richtig. Ich würde es einmal so formulieren: Die topischen Steroide sind die Basistherapie. Das wird jeder Patient bekommen. Das ist der absolute Therapiestandard in Deutschland, und man kann wirklich sagen weltweit, und dann in der Eskalation, die Sie genannt haben. Es gibt Patienten, die aus welchen Gründen auch immer keine systemischen Steroide bekommen können. Die könnten dann quasi direkt eine Operation bekommen. Ansonsten ist die Eskalation topisches Steroid/systemisches Steroid und dann Operation. Es gibt auch Patienten, die aus welchen Gründen auch immer für eine Operation nicht geeignet sind. Das sind dann die, die langzeit-systemische Steroide bekommen und dann die entsprechenden unerwünschten Wirkungen auch, völlig richtig, ja.

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

Frau Dr. Müller: Dann kommt die zweite Frage zur Safety. Sie sind gerade auf die unerwünschten Wirkungen eingegangen. Ein Problem in der Studie war nach Auffassung des IQWiG, dass sich die Nebenwirkungen von der Symptomatik bei der UE-Erhebung praktisch nicht trennen ließen. Daraus ergeben sich auch deutliche Unsicherheiten. Jetzt ist meine Frage: Könnten Sie dazu ein wenig ausführen, warum es hier nicht möglich ist, wenn man die spezifischen UEs anschaut, die entsprechend zuzuordnen? Wie sind die Nebenwirkungen dieser Basistherapie der topischen Steroide, die die Patienten bekommen? Wie sind die Nebenwirkungen von Dupilumab, und wie sind die Symptome der Erkrankung, und inwiefern gibt es da Überschneidungen? Oder wäre es vielleicht doch möglich, mit einer Bewertung sozusagen diese beiden Gruppen zumindest teilweise zu trennen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte von den Praktikern?

Herr Prof. Dr. Dr. Bachert (Krefeld): Darf ich noch mal fragen: Sie meinen so Sachen wie Asthma zum Beispiel oder Nasenpolypen selbst als unter den Nebenwirkungen aufgelistet?

Frau Dr. Müller: Die Nebenwirkungen werden als unerwünschte Ereignisse erfasst. Unerwünschte Ereignisse ist alles, was dem Patienten passiert, was er nicht gerne hat, was unerwünscht ist. Das können

sowohl Nebenwirkungen als auch Symptome der Erkrankung sein. Nun gibt es die Möglichkeit, dass man versucht, damit man die Symptome nicht doppelt erfasst – wir erfassen die hier, und sehen auch einen Vorteil – die herauszurechnen. Jetzt ist die Frage: Welche Überschneidungen gibt es da? Welche Symptome treten typischerweise bei der Erkrankung auf, und inwiefern gibt es da eine große Überschneidung zu den Nebenwirkungen der hier eingesetzten Prüfmedikamente?

Herr Prof. Dr. Dr. Bachert (Krefeld): So wie ich das verstehe, ist das Einzige, was relativ spezifisch ist, dass es bei der Injektion zum Beispiel zu Rötungen in der Haut kommen kann. Das sind Patienten, die das selbst machen. Ansonsten ist mir spezifisch da eigentlich wenig aufgefallen. Natürlich haben diese Patienten einen gewissen Teil von komorbidem Asthma, und wenn Sie sich die Zahlen anschauen, dann sind die in der Placebogruppe auch immer etwas höher, dass sie zum Beispiel einen Asthmaanfall oder eine Rhinopharyngitis bekommen. Das liegt in der Erkrankung selbst. Diese Patienten haben oft diese Komorbiditäten, wie wir das nennen, wobei die Anzahl unter der Therapie heruntergeht, also kleiner ist als in der Placebogruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen, Herr Klimek oder Herr Chaker? – Herr Klimek.

Herr Prof. Dr. Klimek (DGHNO-KHC): Ich würde auch sagen, dass klinisch im Wesentlichen die – in Anführungszeichen – „Infektanfälligkeit“ ein Parameter ist, der vielleicht zu Überschneidungen führen könnte. Für dieses Präparat ist in anderen Indikationen gezeigt worden, dass im Bereich der oberen Atemwege eine gehäufte Infektanfälligkeit aufgetreten war. Das ist aber interessanterweise gerade bei dieser Studie gar nicht der Fall. Das könnte tatsächlich darin begründet liegen, dass diese Patienten überzufällig häufig durch ihre Erkrankung an Infekten, gerade auch den reinen Atemwegsinfekten, gehäuft leiden. Hier gab es aber keine statistisch nachweisbaren Effekte, die gezeigt werden konnten, sodass man sagen muss, das ist in meinen Augen klinisch betrachtet die einzige Überschneidung, die es geben könnte. Aber da es keinen Unterschied gab, ist es sicherlich nichts, was dem Präparat anzu-lasten wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Klimek. – Herr Chaker.

Herr PD Dr. Chaker (DGHNO-KHC): Ich sehe klinisch keine relevanten Unterschiede zwischen Active Treatment und Placebo bei den Adverse Events, so, wie ich das bewerten würde. Natürlich liegt es in der Natur der Sache, the nature of the beast, wie man so schön sagt, dass bestimmte Symptome in den Gruppen bezogen auf die Atemwege prononciert auftreten. Aus meiner Erfahrung – ich habe vor zehn Jahren das erste Anti-IL-4-Drug in London eingesetzt – werden diese Antikörper hervorragend toleriert. Natürlich werden wir im echten Leben Nebenwirkungen erfassen müssen, und die Firmen werden das entsprechend über die Bilanz aufnehmen. Aber aus den Studien heraus sehe ich momentan in dem mir zur Verfügung stehenden Datenmaterial keine klinisch relevanten und signifikanten Adverse Effects – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich höre Sie nicht mehr, Herr Chaker. Herr Chaker?

Herr PD Dr. Chaker (DGHNO-KHC): Ja, ich bin da. Ich höre Sie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir haben Sie zum Schluss nicht mehr gehört. Vielleicht können Sie das noch einmal wiederholen.

Herr PD Dr. Chaker (DGHNO-KHC): Ich fasse noch einmal zusammen: Ich sehe keine klinisch relevanten und signifikanten Adverse effects zwischen Placebo und aktive Treatment zum jetzigen Zeitpunkt. Wir werden in Real Life – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Immer, wenn er mit dem Real Life anfängt, dann wackelt es. Das reale Leben ist offenbar nichts, das wir hier so vertragen können. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich glaube, teilweise wurde es missverstanden. Mir ging es nicht um den Unterschied zwischen den beiden Studienarmen, mir ging es darum, was das IQWiG gesagt hat: Es gibt ein Problem – und das sehen wir auch so –, wenn man eine Wirksamkeit als Symptom, also Unterschiede bei den Symptomen, erfasst, was wir hier gemacht haben, und den gleichen Vorteil bei den Symptomen sozusagen noch mal bei den Nebenwirkungen verbucht. Das ist der Fall, wenn Symptome auch als Nebenwirkung erfasst werden. Das ist häufig ein Problem. Deshalb war meine Frage, ob man die trennen kann, weil ich mich gefragt habe: Typische Symptome wie Anosmie, Druckgefühl, sind meiner Kenntnis nach nicht typische Symptome von topischen Steroiden oder Dupilumab. Ich nehme das jetzt so mit – das ist eigentlich das, was ich verstanden habe –, dass zumindest Infekte sowohl Nebenwirkungen als auch ein typisches Symptom der Erkrankung sein können; und ansonsten sehen Sie da keine großen Überschneidungen. So habe ich das verstanden. Bitte korrigieren Sie mich, wenn ich das falsch verstanden habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Klimek nickt.

Herr Prof. Dr. Klimek (DGHNO-KHC): Ich nicke und darf auch noch mal mit Audio-Ton sagen, dass ich Ihnen zustimme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Chaker nickt, hebt den Daumen und sagt damit auch im Audioton, dass er dem zustimmt. Herr Bacher? – Auch Daumen hoch, stimmt ebenfalls zu. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Dann geht die gleiche Frage im Zusammenhang damit an den pharmazeutischen Unternehmer: Wäre es möglich gewesen, das so auszuwerten und das herauszurechnen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): pU, wer möchte? – Frau Garbe.

Frau Dr. Garbe (Sanofi-Aventis Deutschland): Ich denke, das wäre eine Frage für Frau Wolff oder Frau Niemann. Wir können uns jetzt nicht so richtig mit Handzeichen abstimmen. Wer von beiden würde gerne antworten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer bewegt sich? Wir suchen gerade; Sekunde. – Frau Niemann.

Frau Dr. Niemann (Sanofi-Aventis Deutschland): Ich muss ganz ehrlich sagen, ich kann die Frage von meinem Standpunkt aus gerade nicht beantworten. Meiner Meinung nach war dies der Fall, aber ich kann es gerade nicht beantworten. Ich weiß nicht, ob Frau Wolff noch etwas dazu sagen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wolff.

Frau Wolff (Sanofi-Aventis Deutschland): Frau Wolff kann dazu leider auch nichts sagen.

Frau Dr. Garbe (Sanofi-Aventis Deutschland): Frau Müller, ich verstehe Ihre Frage. Das ist in Anlehnung an die neue Dossiervorlage, die wir hier noch nicht behandelt haben, dass man die krankheitsspezifischen UEs quasi herausrechnet. Das haben wir definitiv hier nicht getan, das haben Sie schon festgestellt. Ob wir das hätten tun können, da bin ich jetzt, offen gestanden, auch überfragt. Dazu haben wir die Daten zumindest nicht vorliegen, sonst könnten wir die Frage beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bachert.

Herr Prof. Dr. Dr. Bachert (Krefeld): Ehrlich gesagt, ich habe ein wenig Probleme, die Frage zu verstehen; denn natürlich sind bestimmte Dinge wie Anosmie eigen an die Erkrankung, und wenn ich den Patienten frage, was er für Nebenwirkungen hat, wie wir das immer eifrig tun, dann wird auch der eine oder andere sagen, vielleicht weil er enttäuscht ist, ich rieche noch immer nichts. Dann muss ich das so angeben. Die Frage ist, ob es sinnvoll ist, das in die Adverse Events hineinzurechnen oder nicht;

das ist völlig richtig. Aber diese Dinge werden uns immer begleiten, und es gibt durchaus Patienten, bei denen das Asthma nicht so wirklich gut wird, und die werden das auch berichten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe es ja gesagt: In der Erfassung ist das völlig korrekt, es ist ein unerwünschtes Ereignis. Aber bei der Auswertung kann es dazu führen, dass man einen Vorteil in zwei Kategorien wertet, doppelt wertet. Deshalb ist es für eine Auswertung, wenn es möglich ist – das war meine Frage – unter Umständen sinnvoll, das zu versuchen. Aber es wurde hier nicht gemacht.

Herr Prof. Dr. Dr. Bachert (Krefeld): Aber aus der Sicht des Klinikers: Das Einzige, was ich erfreulich mitgenommen habe, als ich die Adverse Events zum ersten Mal gesehen habe, ist, dass die Patienten weniger obere Atemwegsinfekte hatten. Aber dieser Effekt ist nicht signifikant. Ich würde nie auf die Idee kommen, das als Wirkung zu betiteln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, erledigt? – Dann Frau Afraz, bitte.

Frau Afraz: Ich habe zu dem Thema OP eine Frage an die Kliniker, und zwar, ob Sie uns noch einmal genau erklären können, wie eine Indikationsstellung für eine OP in diesem Anwendungsgebiet genau erfolgt, auch wie eindeutig eine solche OP-Indikation ist, insbesondere in der Welt vor Dupilumab. Könnten Sie uns dazu noch etwas sagen?

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

Herr Prof. Dr. Dr. Bachert (Krefeld): Ich kann versuchen, sehr zahm zu bleiben, aber ich kann Ihnen auch durchaus mitteilen, dass das, ich sage mal auf Deutsch, Kraut und Rüben ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Damit können wir etwas anfangen. Kraut und Rüben ist gut.

Herr Prof. Dr. Dr. Bachert (Krefeld): Kraut und Rüben. – Wenn Sie eine eigene Privatpraxis haben und ein Patient kommt zu Ihnen, der beidseits Nasenpolypen hat, dann werden Sie, ich sage jetzt mal freundlich, eher geneigt sein, diesem Patienten eine Operation anzubieten, als wenn der zum Beispiel zu mir käme und ich ihm sagen müsste: Also, die nächsten sechs Monate haben wir aber keine Zeit für Sie, und ich schaue mir nur die schwersten an. Es gibt keine wirklich klaren Anleitungen. Selbst wenn es sie gäbe, fehlt die Kontrolle darauf vollständig und auch die Kontrolle auf das Ergebnis dieser Operationen.

Ich will es noch mal zusammenfassen: Das ist relativ ungeregelt. Wenn ich zum Beispiel ein Biologikum gebe, dann kann man da – – Außer, man gibt die Injektion nicht. Da kann man natürlich kein Ergebnis erwarten, aber ansonsten ist es relativ standardisiert. Jeder kann das richtig machen, egal wie viel Erfahrung er mit Operationen usw. hat. Das ist aus meiner Sicht die absolut bessere Idee, wenn Sie eine schwere Erkrankung klar behandeln wollen. Auch da wird es so sein, dass es Non Responder gibt, wie wir sagen. Dann müssen Sie sich etwas Anderes überlegen, aber das Ergebnis der Operation – – Ich weiß, ich kämpfe gleich mit meinen Kollegen, die mir alle sagen, ich hätte das nicht sagen sollen; ich operiere selber, aber ich kann ihnen auch sagen, dass es relativ uneinheitlich ist, was für eine Operation unter welchen Umständen wann indiziert wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So, jetzt müssen sich Herr Chaker und Herr Klimek dann doch zu Wort melden. Wer möchte als Erster? – Herr Klimek.

Herr Prof. Dr. Klimek (DGHNO-KHC): Sehr gern. – Ich werde Herrn Bachert überhaupt nicht widersprechen, aber diese mögliche Indikationsstellung beruht trotzdem auf Empfehlungen, die wir als Fachgesellschaften geben. Das ist teilweise heute schon angesprochen worden. Ich bin mir nicht sicher, ob Frau Schütt oder Frau Müller nach der Therapieeskalation gefragt hat. Ein Patient, der Beschwerden

hat, Nasenatmungsbehinderung, Druck, Riechverlust, alles, was wir schon besprochen haben, alles an denkbaren Symptomen, wird mit einem nasalen Steroid therapiert, und zwar ausreichend lang. Dieses „ausreichend lang“ ist nicht eindeutig klar definiert, aber es sind definitiv mehrere Monate, und in der Regel sprechen wir da von drei bis sechs Monaten. Dann wird die Therapie eskalieren, wenn die Beschwerden weiterhin bestehen. Es gibt eine in der Regel kurzzeitige Therapie mit systemischen Steroiden, die einen Zeitraum – je nachdem, welches Schema man verwendet – von zehn Tagen bis in der Regel drei Wochen umfasst, und dann wird eine erneute Evaluation gemacht.

Wenn es dann immer noch keine Verbesserung gibt, die Beschwerden identisch und für den Patienten nicht akzeptabel sind, dann wird die Operationsindikation gestellt. Dass das durchaus an unterschiedlichen Zentren auch mal unterschiedlich gehandhabt wird oder die Symptome vielleicht nicht überall identisch erfasst werden – wir haben in den Studien gesehen, dass es hierfür sehr gute Parameter gibt wie krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebögen, diese SNOT beispielsweise oder die Erfassung des Riechvermögens mit dem UPSIT und Ähnliches –, da gibt es durchaus Abweichungen in der klinischen Routine, die nicht überall so gut gegeben sind wie in den Studien. Aber sie sollten überhaupt gegeben und eine solche Therapieeskalation erfolgt sein. Nur wenn die bisherige Standardtherapie keinen Erfolg hat, dann sollte nach unseren Empfehlungen eine Operation erfolgen, ansonsten nicht.

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

Herr PD Dr. Chaker (DGHNO-KHC): Wir brauchen zwei Dinge für eine Operation: erstens ein fehlendes Ansprechen auf konservative Therapie, zweitens ein entsprechendes anatomisch, pathologisches Korrelat, das eine Intervention quasi rechtfertigt. Es macht keinen Sinn, einem Patienten, der seine rhinitischen oder rhinosinuitischen Symptome nicht kontrollieren kann, eine Operation angedeihen zu lassen, wenn ich dadurch nichts bezwecke. Das heißt, wenn ich zum Beispiel sehe, vor der Stirnhöhle ist eine weitere Zelle, die den Abfluss verhindert, dann kann ich das endoskopisch sehr gut und übrigens sehr viel besser als mit jedem Biologic adressieren. Aber ich glaube, diese beiden Kriterien sollte man wirklich zugrunde legen: fehlendes Ansprechen auf konservative Therapie und ein klares anatomisch pathologisches Korrelat, das man auch handwerklich adressieren kann, wo man hinkommt, und dann natürlich noch die Aussicht auf Erfolg. Ich meine, das muss man mit dem Patienten ganz offen besprechen. Das steht übrigens auch in unserer Leitlinie, also nicht nur in der deutschen, sondern –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt sind Sie wieder weg, Herr Chaker. Herr Chaker, das steht im Übrigen auch in unserer Leitlinie, nicht nur in der deutschen – und dann waren Sie weg.

Herr PD Dr. Chaker (DGHNO-KHC): Und dann auch noch in der europäischen, im EPOS. Da steht es auch so drin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Frau Afraz, war das okay.

Frau Afraz: Das war okay, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Frau Biester vom IQWiG.

Frau Biester: Ich habe eine Anmerkung und eine Frage; beides richtet sich an den pU. Die Anmerkung bezieht sich auf die Frage von Frau Müller zu dem Herausrechnen der krankheitsspezifischen Ereignisse aus den Auswertungen der unerwünschten Ereignisse. Da hat der pU geantwortet, dass das jetzt aufgrund der neuen Anforderungen der Dossiervorlagen etwas Neues sei. Dazu möchte ich nur kommentieren, dass das Vorgehen nichts Neues ist. Wir haben schon in zig Dossierbewertungen kommentiert, dass das fehlt. Das ist mittlerweile schon fast Standard und neuerdings auch in den Dossiervorlagen aufgeschrieben, das ist richtig. Aber inhaltlich hat das auch vorher schon immer Sinn gemacht.

Die Frage, die ich habe, bezieht sich auf die Erhebung der Lebensqualität. Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität in dieser Indikation sind ganz zentrale Endpunkte. Was erhoben wurde, sind die Symptome. Herr Klimek hat gerade nebenher den SNOT-22 erwähnt, dass das die Lebensqualität sei. Das sehen wir nicht so, und im Übrigen auch der pU nicht, wie ich finde, auch wenn er im Modul 4 ein paar Items unter Lebensqualität aufgeführt hat, weil er beschreibt, dass der SNOT Symptome misst, die die Lebensqualität beeinträchtigen können. In diesem Anwendungsgebiet keine Lebensqualität zu erheben, finde ich sehr irritierend und deshalb auch die Frage an den pU, ob da Daten zu erwarten sind, ob das in anderen Studien erhoben wird, ob Sie das noch planen, nachzuholen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Frau Niemann.

Frau Dr. Niemann (Sanofi-Aventis Deutschland): Ich würde dazu kurz etwas sagen: Derzeit werden keine Studien durchgeführt. Es sind einige Studien in Planung, aber ich kann jetzt leider nichts Genaues dazu sagen, weil noch keine gestartet ist. Es ist so, dass der SNOT-22 allgemein – und das ist, glaube ich, eine Frage der Kliniker, wenn man sich mit Klinikern unterhält – als Lebensqualitätsfragebogen anerkannt wird. Deshalb haben wir die Teile des SNOT-22, die sich mit Lebensqualitätsfragen beschäftigen, getrennt im Dossier dargestellt.

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

Herr Prof. Dr. Dr. Bachert (Krefeld): Nur ganz kurz: Ich hatte Ihnen Unterlagen geschickt, in denen ich darauf verweise, was in der neuesten EPOS-2020-Leitlinie steht. Dem Satz – das können Sie gerne noch einmal im Original nachlesen –, können Sie entnehmen, dass das unser Quality-of-Life-Fragebogen ist. Das wird so gehandhabt. Ich kann verstehen, warum Sie da kritisch sind, aber das ist im HNO-Bereich eigentlich das Non plus Ultra für das, was wir im Nasennebenhöhlenbereich an Lebensqualität erfassen wollen.

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

Herr Prof. Dr. Klimek (DGHNO-KHC): Frau Biester, auch von meiner Seite: Wir waren doch sehr irritiert, dass Sie den SNOT-22 nicht als Lebensqualitätsfragebogen akzeptierten. Ich glaube, auch zu verstehen, warum. Man muss wahrscheinlich unterscheiden, dass das ein krankheitsspezifischer Lebensqualitätsfragebogen ist, der krankheitsspezifische Aspekte einbezieht, die allerdings für die Patienten sehr relevant sind, und deshalb heute international, wie Herr Bachert schon sagte, akzeptiert ist als der, wie man so schön sagt, the One-and-only-Lebensqualitätsfragebogen für genau diese Indikation chronische Rhinosinusitis. Von daher ist das etwas, das wir in Studien immer sehr gern sehen, wenn das verwendet wird, auch in vielen anderen Studien. Deshalb waren wir sehr froh, dass in diesen Studien dieser SNOT-22 erfasst wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt haben wir immerhin wechselseitige Irritationen. Frau Biester war irritiert, dass keine Lebensqualität erhoben wurde. Sie als Fachgesellschaft sind irritiert darüber, dass der nicht als Lebensqualität anerkannt wurde. – Herr Chaker, was sagen Sie? Auch der Standard?

Herr PD Dr. Chaker (DGHNO-KHC): Es ist der Standard. Wir haben das Problem, dass wir bei diesen Patient Related Outcome Measures vielleicht nicht ganz so innovativ sind wie unsere internistischen Kollegen, das muss man klar sagen, die da akademisch vielleicht als konservative Fächer etwas weiter sind. Wir kämpfen eigentlich bei jeder Studie darum, den SNOT-22 benutzen zu können. Insofern sind wir sehr froh, dass wir ihn in dieser Studie hatten. Ich kann nachvollziehen, dass Sie das eventuell weiter trennen möchten. Ein Pro für den SNOT-22 ist natürlich: Weil er nicht verzerrt, weil im Prinzip

alle Kriterien gleich gewertet werden, kann man ihn sehr schön wieder auseinanderrechnen und sozusagen daraus einzelne Items trotzdem noch verwerten. Das ist zum Beispiel ein großer Vorteil zu anderen Measures. Wir müssen bessere PROs designen, der Tag hat halt 24 Stunden.

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

Frau Biester: Vielen Dank. Noch mal: Ich stelle den SNOT-22 als ein sehr relevantes Instrument erst einmal nicht infrage, allerdings zur Erhebung der Symptomatik und finde es auch sehr loblich, dass in dieser Studie so viele Symptome erhoben wurden. Das sieht man in anderen Studien anders, das ist völlig richtig. Ich fand aber schon entscheidend, dass Sie gesagt haben, das wird in der Praxis so gehandhabt. Jetzt füge ich einmal hinzu: Weil Sie vermutlich für die Erhebung der Lebensqualität nichts Besseres haben. Für die Nutzenbewertung ist es aber dennoch so, dass dieser Fragebogen nur für die Symptomatik herangezogen werden kann und nicht zur Erfassung der Lebensqualität. Wenn man einzelne Elemente herausrechnet, heißt das aber immer noch nicht, dass das die Lebensqualität komplett umfasst, weil die neben der Symptomatik noch sehr viel Anderes braucht. Es ist ein ganz breites Feld, das da abgedeckt werden muss. Deshalb reichen einzelne Symptome oder einzelne Aspekte nicht. Entschuldigung, jetzt muss ich doch noch mal eine Frage an den pU richten: Sie haben Studien aufgelegt, in denen Lebensqualität erhoben wird, wissen aber noch nicht, wann die starten, oder ist da auch unklar, ob Lebensqualität erhoben wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe Frau Niemann so verstanden, dass das noch unklar ist, aber bitte, Frau Niemann.

Frau Dr. Niemann (Sanofi-Aventis Deutschland): Genau. – Wir möchten etwas durchführen, aber wir können noch nicht zusagen, dass es durchgeführt wird. Im Moment haben wir keine Langzeitstudien, die das weiter angehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Biester, das war's?

Frau Biester: Nein. Das war ein Fehler, dass ich mich noch mal gemeldet habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Frau Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Ich habe noch eine Frage zur Patientenrelevanz bzw. zur Belastbarkeit des Endpunktes Reduktion der Operation. Die eine Frage geht an die klinisch tätigen Kollegen: Wenn nach den Kriterien „Kraut und Rüben“ operiert wird, wie verlässlich ist dann dieser Parameter? Die andere Frage zu diesem Aspekt geht an den pU. Sie haben das ursprünglich als Indikationsgebiet beantragt und dann zurückgezogen. Könnten Sie das näher erläutern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fangen wir mit den Klinikern an. Herr Bachert, Sie haben die Kraut-und-Rüben-Theorie eingeführt.

Herr Prof. Dr. Dr. Bachert (Krefeld): Ich meine das natürlich nur für die belgischen Ärzte, nicht für die deutschen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Und für diejenigen, die privat behandeln, glaube ich, hatten Sie gesagt.

Herr Prof. Dr. Dr. Bachert (Krefeld): Das ist genau der Punkt. Folgendes: Es werden, wie Herr Klimek das gesagt hat, bestimmte Operationen vorgeschlagen, wobei man, wenn man sich die Literatur durchliest, verschiedene Vorschläge von verschiedenen durchaus eminenten Persönlichkeiten im HNO-Bereich bekommt. Das ist nicht einheitlich. Was im täglichen Leben daraus gemacht wird, ist sehr vom Ausbildungsstand der Kollegen abhängig und davon, wie oft sie das machen. Es gibt Leute, die sich wirklich sehr viel damit beschäftigen, ich glaube aber auch, dass an universitären Kliniken sicherlich

ein hoher Standard gewährleistet ist. Aber je mehr Sie das sozusagen in die Peripherie geben, desto weniger wird das standardisiert durchgeführt werden.

Im Grunde müssten Sie – aber als Patient sind Sie damit überfordert – mit Ihrem Doktor besprechen, welche Operation denn nun gemacht wird. Er wird Ihnen sagen, er nimmt die Nasenpolypen weg und macht alle Nasennebenhöhlen auf und auch dort nimmt er die Polypen raus; das ist das Normale. Aber das ist wirklich von der Rezidivrate deutlich höher, als wenn ich zum Beispiel die darunterliegende Schleimhaut mit wegnehme, was die Operation deutlich verlängert, aber ein sehr viel besseres Langzeitergebnis hat. Dafür sind aber die meisten Kollegen gar nicht trainiert. Das heißt, Sie haben eine gewisse Variabilität, mit der Sie leben müssen, wobei, wenn ich dem Patienten die Polypen herausnehme, die in der Nase sind – mehr brauche ich gar nicht machen –, dann wird er schon einen deutlichen Unterschied im Sinne von Durchgängigkeit zum Beispiel merken, dann kann er durch die Nase atmen, hat vielleicht für eine Weile wieder Geruchssinn. Aber das wird nicht besonders lange gut sein. Da muss ich dann zum Beispiel wieder auf topische Steroide bauen, um das so lange wie möglich zu halten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Klimek, nachdem, was Herr Bachert jetzt sagt, hat Frau Grell recht. Der Endpunkt ist dann doch nicht so belastbar, oder?

Herr Prof. Dr. Klimek (DGHNO-KHC): Die Situation in der Routineversorgung mag eine andere sein als die in dieser Studie. Ich glaube, Ihre Frage bezog sich auf die Studienergebnisse, und da ist die Standardisierung erheblich besser gegeben, weil wir diese Eskalationsstufen, über die wir gerade gesprochen haben, in der Studie alle schon eingebaut hatten. Das heißt, das hatten die Patienten alle schon bekommen, um überhaupt in die Studie aufgenommen werden zu können. Von daher ist Kraut und Rüben hier nicht mehr gegeben, sondern es handelte sich um das ausselektierte Patientenkollektiv, das überhaupt in die Studie kommen konnte. Alle anderen Patienten waren überhaupt nicht in der Lage, in die Studie zu kommen und deshalb vorher aussortiert. Ich glaube, man muss ganz klar unterscheiden, dass das im allgemeinen Leben an der einen oder anderen Stelle so sein mag, aber in diesen Studien gerade nicht. Da war das sehr klar definiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ich würde es gern noch präziser hören. An der einen oder anderen Stelle mag es vielleicht keine Orientierung an Empfehlungen oder an absolut belastbaren Abgrenzungskriterien geben, aber der entscheidende Punkt war doch der, über den wir am Anfang diskutiert haben: Für wen kommt der hier in Rede stehende Wirkstoff überhaupt in Betracht? Da sollte man eigentlich in der Regel davon ausgehen, dass diese Therapieeskalation im eben von Ihnen beschriebenen Sinne irgendwie erfolgt und nicht nur an universitären Zentren oder in der Studie eine saubere Abgrenzung stattfindet, und je weiter ich in die Peripherie komme, mehr oder weniger dem Zufall überlassen wird, ob operiert oder ein Biologikum eingesetzt wird. Ich glaube, das müssen wir noch etwas klarer herausarbeiten. Wir können in den Nutzenbewertungsbeschluss nicht schreiben: Wir halten es in den Fällen für angezeigt, wo nach Kraut-und-Rüben-Theorie gegen eine Operation oder für eine Operation oder weiß was eine Entscheidung getroffen wurde. – Also, Herr Chaker, vielleicht noch mal zwei Takte dazu. Ich würde das ungern so stehenlassen, dass man jetzt sagt: Da gibt es so eine große Streubreite. Wenn dem so wäre, müsste man in der Tat Fragen stellen, die über das, was wir bisher diskutiert haben, hinausgehen. – Herr Chaker, bitte.

Herr PD Dr. Chaker (DGHNO-KHC): Wenn ich das ganz kurz mal verifizieren darf: Wir hatten von Frau Grell die Frage zum Endpunkt Studie bekommen. Korrekt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr PD Dr. Chaker (DGHNO-KHC): Dann würde ich diese Antwort auch nur auf die Studie beziehen und voll und ganz Herrn Prof. Klimek folgen, dass wir in den Studien sehr klar prädefinierte Exitpunkte hatten: Wer hat eine Exazerbation und ist damit Therapieversager und wird operiert? Wir haben im echten Leben eine andere Bandbreite, weil Patienten anders in einer größeren Breite einfach in diese Therapien eingeschlossen werden, und wir haben einen anderen Erfahrungsschatz unserer behandelnden Kolleginnen und Kollegen. Das müssen wir anerkennen, und dafür haben wir Leitlinien. Diese Leitlinien habe ich vorhin kurz skizziert. Sie geben eigentlich schon einen klaren Kompass, wie ich mich dazu zu verhalten habe. Im Übrigen haben wir in Deutschland das Korrektiv der Möglichkeit der Überweisung an spezialisierte Zentren, zum Beispiel an Universitätskliniken, und ich bin mir sehr sicher, dass es sehr kompetente Kollegen in Praxen gibt, die genau wissen, wann und wie sie operieren, und es gibt wiederum welche, die sagen, in dem Falle hole ich mir die Expertise eines zweiten ärztlichen Kollegen dazu. Aber darüber sprechen wir nicht, weil die Frage von Frau Grell eine ganz andere war. Das heißt, die Frage war, ob der Endpunkt geeignet ist, und der Endpunkt ist geeignet und hat mit Kraut und Rüben nichts zu tun, sondern er war sehr klar definiert.

Im echten Leben werden wir sehr viel weniger Therapieversager sehen, weil wir durchaus davon ausgehen können, dass diese Patienten multimodal behandelt werden, das heißt, die bekommen ... (akustisch nicht verständlich) und Biologic. Hoffen wir, dass das funktioniert. Wenn es nicht funktioniert, müssen wir davon ausgehen, dass diese Patienten möglicherweise dafür nicht geeignet sind. Und nur diese Patienten werden dann entweder operiert oder wir gehen davon aus – und das ist ongoing research, dafür wird es wahrscheinlich nicht nur ein Biologic geben –, dass es möglicherweise dahingehend weiterentwickelt wird, dass wir so etwas wie Endotypen haben werden, dass wir irgendwann sagen werden: Wir geben dem Patienten, der bei dem Biologic versagt hat, vielleicht ein anderes oder eine andere Form von Therapie, zum Beispiel Chirurgie. Da sind wir nicht. Diese Evidenz generieren wir aktuell in täglichen klinischen Studien. Das hat nichts damit zu tun, dass eine Pharmafirma irgendwelche Studien sponsert, sondern das ist tatsächlich Endotyping, das ist akademische Wissenschaft.

Ich hoffe, dass das vielleicht dazu beiträgt, das ein wenig aufzulösen. Für unsere niedergelassenen Kollegen: Klarer Kompass Leitlinie, und wir wissen, was in Label in der Packungsbeilage steht, und für diejenigen, die akademisch arbeiten: Der Auftrag Endotyping, genau schauen, warum Patienten Therapieversager sind, und was dann die Optionen sind. Wir sind in einem lernenden System unterwegs, das ist nicht das Ende der Fahnenstange.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Chaker. Ich verstehe schon noch den Unterschied zwischen der Studienpopulation und dem realen Leben. Ich sage nur: Wenn Frau Grell nach der Relevanz des Endpunktes fragt, dann stellt sie nicht in Zweifel, dass die Patienten in der Studie sauber diagnostiziert worden sind, sondern die Frage ist: Spielt dieser Endpunkt in einer Kraut-und-Rüben-Therapie eine Rolle? Ja oder Nein. Ich nehme das aber jetzt, wie Sie und Herr Prof. Klimek es gesagt haben: Es gibt Leitlinien, es gibt Empfehlungen, und wir gehen zunächst einmal davon aus, dass diese Leitlinien und Empfehlungen von jedem nach den Regeln der ärztlichen Kunst praktizierenden HNO-Arzt nach bestem Wissen und Gewissen angewandt werden. Wenn er sich selber dazu außerstande sieht, dann holt er sich Expertise. Das war der Punkt. Dass man in der Studie die Patienten sauber diagnostiziert und durchbehandelt, ist klar. Die Frage ist nur: Ist der Endpunkt dann in der breiten Versorgung relevant, und insofern gibt es da durchaus einen Zusammenhang. Das war das, was Frau Grell adressiert hatte. – Jetzt hat sich noch mal Herr Bachert gemeldet und dann gebe ich an Frau Grell weiter.

Herr Prof. Dr. Dr. Bachert (Krefeld): Ich bin völlig d'accord, dass die Operation als Endpunkt geeignet ist, ganz klar; denn zu dem Zeitpunkt sagt man: Ich komme hier nicht weiter und gehe zur Operation. Was aber nicht klar ist: Was war denn die vorherige Operation, und, und, und? Ich habe eben noch

einmal nachgeschaut, das mittlere Zeitfenster zwischen der vorherigen Operation und dem Beginn der Dupilumab-Therapie lag bei sieben Jahren. Also, das ist irrelevant. Ich nehme meine Bemerkung zurück.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Grell noch mal. Ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Grell: Herr Prof. Hecken, wären Sie so nett, die Frage an den pU zu geben? Er hatte Reduktion von Operationen und systemischen Kortikosteroidgaben beantragt, warum er das bei der EMA zurückgezogen hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, pU, Frau Zietze.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis Deutschland): Ich kann das gern klarstellen, Frau Dr. Grell. Wir haben das nicht zurückgezogen, sondern das ursprüngliche Anwendungsgebiet, das wir eingereicht haben, umfasste diesen Endpunkt mit. Es gibt aber Leitlinien bei der EMA, die genau vorschreiben, welche Teile welche Informationen enthalten, und in den Abschnitt 4.1, in dem wir es ursprünglich hatten, gehört nur die Indikationsformulierung hinein. Einzelne Ergebnisse zu Endpunkten werden unter 5.1 genannt; und genau da sind sie sozusagen auch hingewandert. Dort finden sie sich in der Fachinformation. Das ist auf Basis der eindrucklichen Ergebnisse trotzdem in der Fachinformation erwähnt worden. Sie haben es gesagt, wir haben deutliche Therapieeffekte. Wenn ich das noch mal erwähnen darf: Wir haben unter Dupilumab ein Risiko, das etwa 76 % geringer ist, als unter der Vergleichstherapie eine OP zu haben. Das ist vorhanden, wir haben das nicht zurückgezogen.

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

Frau Dr. Grell: Ich finde das jetzt leider für den MDK sehr wichtig, weil im EPAR steht: This part of the indication was therefore dropped by the applicant. Das könnte man so lesen, als wenn das eine abgelehnte Zulassung wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Zietze.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis Deutschland): Das kann ich nicht bestätigen. Das ist nicht abgelehnt, sondern lediglich auf Basis dieser Leitlinie verschoben worden, die ich eben erwähnt habe, zu der man sozusagen keine Efficacy Claims oder Aussagen zur Efficacy in der Fachinformation im Abschnitt 4.1 nennt.

Frau Dr. Grell: Danke an Sanofi.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die vergangenen 75 Minuten, in denen wir uns doch sehr intensiv mit dem Therapiegebiet und dem Wirkstoff beschäftigt haben, zusammenzufassen. Wer macht das? – Frau Garbe, bitte.

Frau Dr. Garbe (Sanofi-Aventis Deutschland): Vielen Dank, Herr Prof. Hecken. – Ich fasse noch einmal die für uns wesentlichen Aspekte der heutigen Diskussion zusammen. Dupilumab ist als erstes zugelassenes Biologikum im Anwendungsgebiet eine neue zielgerichtete Therapieoption für Patienten mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen, die trotz einer Vortherapie mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden können. Ich möchte noch einmal hervorheben, dass für diese Patienten bisher keine weitere Therapieoption zur Verfügung stand, die Zulassung von Dupilumab also einen ganz entscheidenden Schritt in der Therapie dieser Patienten darstellt. Auch wenn die CRSwNP zunächst banal klingen mag, stellt die Erkrankung für die betroffenen Patienten eine starke Beeinträchtigung dar. Für das gesamte Spektrum der schweren krankheitsspezifischen Symptome, die bei den Patienten zu Beginn der Studien vorlagen, wird unter

Dupilumab als Add on zu intranasalen Kortikosteroiden eine signifikante und große Verbesserung erreicht. Diese Verbesserung sehen wir insbesondere bei der nasalen Obstruktion und sehr anschaulich – und das haben wir heute auch diskutiert – bei der Reduktion von weiteren Nasennebenhöhlenoperationen sowie des langfristigen Einsatzes von systemischen Kortikosteroiden und deren Minimierung des Risikos für deren Nebenwirkungen bzw. Komplikationen. Die Daten zu Woche 52 zeigen darüber hinaus, dass die Verbesserung der Symptomatik der Therapie mit Dupilumab nachhaltig ist, und aus unserer Sicht liegt damit ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dupilumab vor. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Garbe, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die uns Rede und Antwort gestanden und an der Diskussion teilgenommen haben. Wir werden das, was jetzt diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen. Damit ist diese Anhörung beendet. Nochmals danke an alle. Damit ist auch die Unterausschusssitzung für heute beendet.

Schluss der Anhörung: 17:16 Uhr