

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Dupilumab (D-621)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Mai 2021
von 12:00 Uhr bis 13:04 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Bubanj
Frau Dr. Kurucz
Frau Wolff
Frau Zietze

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

Frau Thomaschett
Herr Nguyen

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

Frau Dr. Link
Herr Dr. Macheleidt

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

Frau Friedel
Frau Süß

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

Herr Dr. Dykukha
Frau Dr. Sickold

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:**

Herr Henk
Herr Bahr

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

Frau Porombka
Frau Löllgen-Waldheim

Angemeldete Teilnehmer für die **Gesellschaft Pädiatrische Allergologie e. V.:**

Frau Prof. Dr. Lau
Herr Prof. Dr. Kopp

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

Herr Prof. Dr. Niebling
Herr Prof. Dr. Rascher

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische (DGAKI) + Deutsche Dermatologische (DDG):**

Herr Prof. Dr. Augustin
Herr Prof. Dr. Werfel
Herr Prof. Dr. Thaci
Herr Dr. von Kiedrowski

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind heute in unserem Anhörungsmarathon und haben jetzt Dupilumab, atopische Dermatitis bei Kindern von sechs bis elf Jahren. Basis der heutigen Anhörung ist zum einen das Nutzenbewertungsdossier des pharmazeutischen Unternehmers und die dazu veröffentlichte Dossierbewertung des IQWiG vom 30. März dieses Jahres. Dazu haben Stellung genommen zum einen Sanofi-Aventis Deutschland GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Gesellschaft Pädiatrische Allergologie, die Deutsche Dermatologische Gesellschaft und die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie, die Deutsche Haut- und Allergiehilfe e. V., Novartis Pharma GmbH, Lilly Deutschland, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate, LEO Pharma, Galderma GmbH, Almirall Hermal und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten da sein Frau Bubanj, Frau Dr. Kurucz, Frau Wolff und Frau Zietze, für die Gesellschaft Pädiatrische Allergologie Frau Professor Dr. Lau und Herr Professor Dr. Kopp, für die AkdÄ Herr Professor Dr. Niebling und Herr Professor Dr. Rascher, für die DGAKI und die DDG Herr Professor Dr. Augustin, Herr Professor Dr. Werfel, Herr Professor Dr. Thaci und Herr Dr. von Kiedrowski – er ist rausgeflogen, kommt aber gleich wieder –, dann für den vfa Herr Dr. Rasch – er ist immer noch da –, für Novartis Frau Thomaschett und Herr Nguyen, für LEO Frau Dr. Link und Herr Dr. Macheleidt, für Lilly Frau Friedel und Frau Süß, für Almirall Herr Dr. Dykukha und Frau Dr. Sickold, für Medac Herr Henk und Herr Bahr sowie für Galderma Frau Löllgen-Waldheim. Dann frage ich noch mal: Herr von Kiedrowski, sind Sie wieder reingekommen? Es zeigt immer noch Störung an, aber das sehen wir gleich. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Möglichkeit geben, einleitend in die für ihn wesentlichen Punkte einzuführen. Danach machen wir die übliche Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für Sanofi? – Frau Zietze, bitte schön.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für Ihre einleitenden Worte und die Gelegenheit, in diesem Rahmen die noch offenen Fragen für die Nutzenbewertung von Dupilumab in der Indikation schwere atopische Dermatitis bei Kindern von sechs bis elf Jahren, die für eine Systemtherapie infrage kommen, klären zu können.

Zu Beginn möchte ich Ihnen gern unsere Delegation vorstellen. Frau Bubanj ist verantwortlich für die Medizin, Frau Dr. Kurucz verantwortet maßgeblich das Nutzendossier und die Stellungnahme, Frau Wolff steht für biostatistische Fragen zur Verfügung. Mein Name ist Henny Zietze, und ich leite den Bereich evidenzbasierte Medizin hier bei Sanofi.

In meinem Eingangsstatement möchte ich nochmals darlegen, warum wir auch bei Kindern fest von der klinischen Relevanz und dem patientenrelevanten Zusatznutzen von Dupilumab überzeugt sind. Die atopische Dermatitis ist eine chronische, nicht ansteckende, entzündliche Hauterkrankung. In allen Altersgruppen verläuft sie meist 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 und die damit assoziierten Schlafstörungen geprägt, aber auch durch Stigmatisierung, zum Beispiel aufgrund der sichtbaren Hautläsionen und des häufigen Kratzens. Gerade bei Kindern kann die emotionale Belastung besonders hoch sein – bis hin zu schweren psychischen Beeinträchtigungen und Depressionen. Oft werden die Schulkinder aufgrund ihrer vermeintlich ansteckenden Erkrankung und des Erscheinungsbildes von ihren Altersgenossen

ausgegrenzt bzw. vermeiden auch selbst viele Freizeitaktivitäten. Für die Betroffenen bedeutet die Erkrankung daher eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität.

Der therapeutische Bedarf nach indikationsspezifischen langfristig anwendbaren effektiven und sicheren Systemtherapien für Kinder ist ausgesprochen hoch. Mit Dupilumab steht nun erstmalig eine systemische Therapieoption als Langzeitbehandlung für Kinder mit schwerer atypischer Dermatitis zur Verfügung. Dupilumab ist der erste zugelassene Antikörper im Anwendungsgebiet. Der G-BA hat den patientenrelevanten Zusatznutzen bei Erwachsenen und Jugendlichen bereits anerkannt. Bei Erwachsenen wurde hierbei ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen. Basis für den Zusatznutzen war 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 durchgeführt werden, wenn sie unbedingt erforderlich sind, mit geringen Belastungen und Risiken einhergehen und nicht durch Studien an Erwachsenen ersetzt werden können.

Im Verfahren von Dupilumab bei Jugendlichen wurde durch das IQWiG und den G-BA bereits ein Evidenztransfer durchgeführt. Gestützt durch die Daten der 16-wöchigen RCT bei Jugendlichen wurde anhand der Erwachsenenstudie CHRONOS ein Zusatznutzen festgestellt. Auch bei Kindern können die Langzeitdaten der Erwachsenen aus der Studie CHRONOS übertragen werden. Zusätzlich liegt mit der im Dossier dargestellten 16-wöchigen RCT, deren Design der CHRONOS-Studie sehr ähnlich ist, relevante Evidenz für Kinder von sechs bis elf Jahren vor. Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung aufgrund der Studiendauer der Kinderstudie auch die Daten der CHRONOS-Studie herangezogen. Wie vom IQWiG in der Nutzenbewertung bestätigt, sieht auch Sanofi die Voraussetzungen für eine Ergebnisübertragung gegeben. Das Krankheitsbild der atopischen Dermatitis ist bei Kindern und Erwachsenen vergleichbar. Bezüglich der Wirksamkeit von Dupilumab ist keine bedeutende Effektmodifikation bezüglich der Krankheitsschwere oder des Alters nachweisbar. Auf dieser Basis sieht Sanofi einen Evidenztransfer der Gesamtpopulation als gerechtfertigt.

Hinsichtlich der Endpunkte EASI 7590 sowie SCORAD 7590 hat der G-BA bereits in dem Verfahren für die Erwachsenen und Jugendlichen festgestellt, dass diese als patientenrelevant einzustufen sind. Auch die weiteren Ergebnisse von Dupilumab bei den Endpunkten Juckreiz, Schlafstörungen und gesundheitsbezogener Lebensqualität zeigen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserungen des therapielevanten Nutzens. Der vorhandene Zusatznutzen von Dupilumab ist daher mit den vorliegenden Daten quantifizierbar.

Zusammenfassend ergibt sich aufgrund der Datenlage für Dupilumab bei Kindern wie auch bei den Erwachsenen ein beträchtlicher Zusatznutzen. – Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit. Wir stehen jetzt gerne für Ihre Fragen und zur Diskussion zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Zietze, für diese Einführung. Sie haben den entscheidenden Punkt angesprochen. Wir haben seinerzeit als G-BA bei den Jugendlichen dem IQWiG folgend mehrheitlich den Evidenztransfer beschlossen. Es ist jetzt noch die entscheidende Frage, ob Pathogenese und Krankheitsbild bei Kindern und Erwachsenen hinreichend ähnlich sind, um einen solchen Evidenztransfer zu rechtfertigen. Das ist in den Stellungnahmen durchaus differenziert beantwortet worden. Wenn ich das richtig gesehen habe, hat die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft eher in die Richtung argumentiert, dass eine Übertragbarkeit der Daten von Erwachsenen auf Kinder nicht angezeigt sei, weil zahlreiche Studien den Unterschied in der Patho-

genese zwischen einer atopischen Dermatitis, die im Erwachsenenalter bereits jahrzehntelang läuft, und einer atopischen Dermatitis eines Kindes, die erst einen relativ kurzen Krankheitsverlauf zeigt, nicht geboten erscheinen lässt. Die DDG, die DGAKI sehen die Vergleichbarkeit eher als gegeben an. Deshalb, glaube ich, sollte man zunächst einmal diesen Punkt diskutieren, weil das der entscheidende Punkt ist, weil wir uns, glaube ich, alle einig sind, dass die 16-Wochen-Daten, die wir hier sehen, sicherlich eine gewisse Tendenz erkennen lassen, aber dass prinzipiell doch eine längere Studiedauer erforderlich wäre, um darauf allein eine Nutzenbewertung stützen zu können. Hier kann man sicher bestimmte Effekte sehen, aber die Nachhaltigkeit dieser Effekte kann man nach 16 Wochen sicherlich nicht als gegeben ansehen. Vor diesem Hintergrund ist für mich die Pathogenese der entscheidende Punkt, und deshalb sollten wir diesen Konflikt, der sich in den Stellungnahmen ein Stück weit abbildet, an der Stelle diskutieren.

Ich würde den Vorschlag machen, dass sich vielleicht zunächst die AkdÄ positioniert mit ihrer eher zurückhaltenden bis ablehnenden Positionierung und dass wir dann die Fachgesellschaften dazu hören. Danach werden wir Fragen dazu stellen, und dann können wir die anderen Punkte, die möglicherweise noch im Raum stehen, erörtern. Wer möchte für die AkdÄ dazu etwas sagen? – Herr Professor Rascher, bitte.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): In der AkdÄ war die Meinung primär auch nicht einheitlich, muss man sagen, weil wir den Evidenztransfer für die Jugendlichen nicht als unzulässig kritisiert haben. Aber es gibt doch zahlreiche Arbeiten, die zeigen, dass sich die Krankheit erst entwickelt, und in der Entwicklung spielen andere Mechanismen eine Rolle. Man kann das nicht so einfach übertragen. Das sagen uns auch die Hautärzte, die in der AkdÄ mitarbeiten. Ich kann jetzt die ganzen Studien im Einzelnen darlegen, aber wir haben in dem Dossier von Literaturstelle 12 bis Literaturstelle 16 die Arbeiten, die teilweise aus neuerer Zeit sind, also aus den Jahren 2021 und 2020, zitiert, die doch molekulare Unterschiede aufzeigen. Das hat uns dazu geführt, zu sagen: Man kann das nicht mal so einfach als Evidenztransfer für die Kinder von sechs bis elf Jahren übernehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Rascher. – Jetzt habe ich Frau Professor Lau.

Frau Prof. Dr. Lau (GPA): Vielen Dank, dass Sie mir das Wort erteilen. – Ich bin stellvertretende Klinikleiterin an der Charité und leite die Sektion Pädiatrische Allergologie und Pneumologie und vertrete hier zusammen mit Herrn Kopp die Gesellschaft Pädiatrische Allergologie. Zu dem Evidenztransfer oder der Unterschiedlichkeit der atopischen Dermatitis altersbezogen möchte ich Folgendes sagen: Es ist sehr richtig, dass das klassische Säuglingsekzem und die höchste Inzidenz, also das Neuauftreten der atopischen Dermatitis nicht tatzetlich in den ersten zwölf Monaten, allerdings mit einer hohen Remissionsrate bis zum dritten, vierten Lebensjahr – – Das heißt, die Gruppe, über die wir jetzt sprechen, ist eine chronifizierte atopische Dermatitis ab sechs Jahren. Da ist es dem Erwachsenenbild oder dem Jugendlichenbild sehr ähnlich. Das heißt, auch von den Entzündungsmechanismen und der Lokalisation und dem Verlauf und der Neigung auch zur Lichenifikation ähnelt das oder entspricht das dem erwachsenen adulten Typ – so unterrichten wir es im Übrigen auch unseren Studierenden –, dass wir von dem Säuglings- und Kleinkindsekzem mit der hohen Remissionsrate reden versus dann der adulteren Form der atopischen Dermatitis im Kindes- und Jugendalter.

Das heißt, ich möchte dem widersprechen, was mein Vorredner gesagt hat, dass es bei Sechs- bis Elfjährigen eine andere Form der atopischen Dermatitis ist. Insofern ist es sehr wohl mit den Erwachsenenendaten vergleichbar. Ein Evidenztransfer ist durchaus möglich und sollte auch gemacht werden. Das Bild unterscheidet sich zwischen sechs und elf nicht von dem Bild im späteren Alter; wenn es

dann eine schwere chronifizierte atopische Dermatitis ist, die hier die Indikation für die entsprechende Therapie ist, über die wir jetzt sprechen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Lau. – Jetzt habe ich noch Herrn Professor Kopp, der sich durch Hand heben gemeldet hatte. Meine Bitte, weil ich immer nur eine Auswahl von Kacheln vor mir sehe: Wenn Sie Wortmeldungen haben, bitte im Chat ein W oder X oder wer weiß was schreiben. Aber Herr Professor Kopp, Sie habe ich gesehen. Dann hat sich Herr Macheleidt von LEO Pharma gemeldet, und dann schauen wir mal, wer noch dazu kommt. Jetzt zunächst aber Herr Professor Kopp, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Kopp (GPA): Vielen Dank, dass Sie mir das Wort erteilen. Das nächste Mal werde ich mich im Chat melden. – Ich wollte Frau Professor Lau unbedingt zustimmen und mich deren Statement anschließen. Aus Sicht von uns Pädiatern ist es in der Tat so, dass man differenziert: Säuglingsekzem versus Ekzem im jüngeren Kindesalter oder im späteren Kindesalter. Aus meiner Sicht gibt es keine Gründe, eine unterschiedliche Pathogenese oder unterschiedliche pathophysiologische Aspekte für die Altersgruppe sechs bis elf versus elf bis 18 geltend zu machen. Man kann das Säuglingsekzem anders betrachten – das ist eine andere Argumentationsweise –, aber für die Altersgruppe sechs bis elf würde ich auch widersprechen und sagen: Da ist ein Evidenztransfer möglich und aus meiner Sicht auch geboten. Aus meiner Sicht gibt es keine Daten, die unterschiedliches Therapieansprechen in diesen Altersgruppen zeigen würden. Von daher votiere ich für den Evidenztransfer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Kopp. – Jetzt habe ich Herrn Macheleidt von LEO Pharma, dann Herrn Professor Thaci, Herrn Professor Werfel und danach Herrn Professor Augustin. – Bitte schön.

Herr Dr. Macheleidt (LEO Pharma): Ich hatte keine Rückmeldung, Herr Professor Hecken. Ich hatte nur meinen Namen angegeben, weil aus Ihrem Haus der vollständige Name noch mal gefragt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist okay. – Dann Herr Thaci, Herr Werfel und Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Thaci (DGAKI + DDG): Herr Professor Hecken, ich würde Herrn Rascher zum Teil zustimmen. Atopische Dermatitis ist in der Tat eine heterogene Erkrankung, die unterscheiden sich auch bei Erwachsenen und Kindern, aber damit man das nicht verwechselt: Wir versuchen, die Patienten im Rahmen von klinischen Studien durch bestimmte Ein- und Ausschlusskriterien in vorher definierten quasi Kriterien zur Diagnose der atopischen Dermatitis einzustimmen. Das war bei diesen Studien der Fall, die unter meiner Leitung auch in Deutschland durchgeführt wurden; deshalb melde ich mich hier. Wir haben keine Unterschiede im Schweregrad gesehen, keine Unterschiede auch im Ansprechen zu den Jugendlichen und Erwachsenen, sodass ich dafür plädieren würde, das auch in Betracht zu ziehen, obwohl wir wissen müssen: Es ist eine heterogene Erkrankung und man tut in den klinischen Studien innerhalb einer Population alles, seien es Erwachsene oder Kinder, das zu homogenisieren. Uns gelingt das meistens.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Thaci. – Jetzt Herr Werfel und dann Herr Augustin. – Bitte schön, Herr Werfel.

Herr Prof. Dr. Werfel (DGAKI + DDG): Ich würde auch bekräftigen wollen, dass der Grad der Übereinstimmung in dieser Altersgruppe sechs bis elf eher höher ist als der Grad der Unterschiede im Vergleich zu den Erwachsenen. Das gilt insbesondere für das klinische Bild. Die Prädispositionsstellen und alles, was daran hängt, sind eher vergleichbar, während bei den ganz Kleinen – das hat Frau Lau

schon ein wenig anskizziert – das Krankheitsbild tatsächlich noch anders aussieht. Das gilt insbesondere auch für die Immunologie, und darum geht es hier bei dieser Behandlung. Die Erkrankung ist in dieser Krankheitsphase sechs bis elf ähnlich TH2 polarisiert mit den ähnlichen Mediatoren, die hier therapeutisch wie bei Erwachsenen angegangen werden. Innerhalb der Altersgruppe sechs bis elf haben Sie genau wie bei den Erwachsenen die Heterogenität, die Herr Thaci angesprochen hat. Also, insgesamt ist die Situation vergleichbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Werfel. – Herr Professor Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DGAKI + DDG): Vielen Dank. – Die Vorredner haben es schon gesagt, aber ich will es noch mal bekräftigen: Wir haben zu viert ausführlich über die Übertragbarkeit diskutiert und dem Passus des IQWiG zugestimmt; denn dort steht nicht „identisch“, sondern „hinreichend ähnlich“. „Hinreichend ähnlich“ heißt eben, dass wir schon wissen: Es gibt Variationen klinisch wie auch bei den Erwachsenen – das hat Herr Werfel eben gesagt –, es ist nie ein homogenes Krankheitsbild. Aber die Übertragbarkeit ist hinsichtlich Pathogenese und klinischem Bild gut genug, während wir uns auch darüber im Klaren sind, dass Patientenpräferenzen, dass Komorbidität in dieser Altersstufe unterschiedlich sein können. Das ist dann aber eine Frage der individuellen Therapieentscheidung und nicht der Nutzenbewertung.

Ich will noch auf einen weiteren Punkt hinweisen: Uns ist es durchaus wichtig, dass es die Studie AD-1652 gibt. Diese Studie mit ihren Ergebnissen, wenngleich nicht über 24 Wochen geführt, ist komplementär in der Bewertung zu dem, was wir als Analogieschluss aus CHRONOS machen, also für uns ist das Petitum für einen beträchtlichen Zusatznutzen durchaus in der Gesamtschau beider entstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Augustin. – Dann richte ich jetzt den Blick an die Bänke, die Patientenvertretung, IQWiG. Fragen bitte. – Wer möchte? – Keiner. – Herr Dr. Marx vom GKV-SV, bitte.

Herr Dr. Marx: Guten Tag! Ich habe eine Frage bezüglich der Komorbidität bei dem Asthma und einer möglichen Behandlung von Exazerbationen mit inhalativen Glukokortikoiden; inwiefern Sie da einen Einfluss auf das Krankheitsbild der atopischen Dermatitis sehen, ob die Kliniker aus der Erfahrung etwas sagen können, wie da Interferenzen bestehen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Thaci hat sich als Erster gemeldet. – Herr Thaci.

Herr Prof. Dr. Thaci (DGAKI + DDG): Bei den klinischen Studien ist es zugelassen, dass sie inhalative Kortikosteroide nehmen. Das ist übrigens auch bei den Erwachsenen zugelassen. Es hat keinen systemischen Einfluss. Das zählt wie eine topische oder lokale Therapie. Sobald die Patienten eine systemische Therapie benötigen haben, durften sie nicht wieder in dieser Studie behandelt werden. Das war ein Ausschlusskriterium. Somit ist der Trend quasi klar, welche Patienten was bekommen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das beantwortet meines Erachtens die Frage von Herrn Marx nur zum Teil. Sie haben die Studienein- und -ausschlusskriterien beschrieben. Herr Marx hat nach der klinischen Rationale gefragt. – Frau Lau, bitte.

Frau Prof. Dr. Lau (GPA): Ich wollte zurückfragen, wie die Frage gemeint ist. Ist sie so gemeint, dass die Kontrolle der atopischen Dermatitis quasi durch die inhalative Kortikosteroidtherapie bei Asthma bronchiale als Komorbidität beeinflussbar ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Marx.

Herr Dr. Marx: Ja, genau, das war die Frage.

Frau Prof. Dr. Lau (GPA): Die kann man mit „Nein“ beantworten. Wie schon mein Vorredner richtig sagte, ist der Sinn dieser ICS oder inhalativen Kortikosteroidtherapie beim Asthma bronchiale, wenn wir – und das tun wir als Pädiater – uns an die Dosisempfehlungen halten, dass da der systemische Effekt ganz gering bis zu vernachlässigen ist. Aber er ist nie so, dass quasi eine Hautentzündung davon profitieren würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lau. – Sehen die anderen das genauso? – Ich sehe nur heftiges Nicken. Ich sage jetzt mal zu Protokoll. – Herr Augustin hat dazu sogar noch die Hand gehoben. – Herr Augustin, oder ist die Wortmeldung erledigt?

Herr Prof. Dr. Augustin (DGAKI + DDG): Das ist erledigt. Ich hätte das Gleiche gesagt wie Frau Lau, also auch heftiges Nicken.

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

Herr Prof. Dr. Werfel (DGAKI + DDG): Ich kann ergänzen: Es gibt sogar klinische Studien zur Beeinflussung von Ekzemen durch inhalative Steroide. Ekzeme kann man von außen bei der atopischen Dermatitis gut auslösen, indem man die Allergene auf die Haut klebt oder auch bei der Kontaktallergie eine andere Ekzemkrankheit. Da ist ganz klar, dass die inhalativen Steroide die Ekzemantwort nicht beeinflussen, also das unterstützt das.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Marx, Frage beantwortet?

Herr Dr. Marx: Ja, alles beantwortet; vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar. – Frau Teupen, Patientenvertretung.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir hätten noch eine Frage. Das IQWiG kommt zu der Aussage, Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, trotz Evidenzübertragung. Wir wollten von den Experten wissen: Wie sind die Kinder bei der Behandlung in dieser Altersgruppe? Sehen Sie deutliche Effekte wie bei den Erwachsenen? Das würde uns sehr interessieren, weil wir unterschiedliche Nutzensaussagen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt hat sich Frau Professor Lau wieder mit der Hand gemeldet. Aber die anderen melden sich gleich im Chat. Wir fangen mit Frau Lau an. Danach Herr Professor Rascher. – Frau Lau, bitte.

Frau Prof. Dr. Lau (GPA): Ich kann auf die Erfahrung in der klinischen Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Sechs- bis Elfjährigen bzw. mittelschwerer bis schwerer bei den Jugendlichen seit einigen Jahren blicken, initial zum Teil auch Off-label und jetzt In-label. Sagen wir mal: Bei 98 Prozent der behandelten Patienten hat sich innerhalb von vier bis acht Wochen eine so dramatische Verbesserung eingestellt. Ich will nicht dieses Wort „game changer“ missbrauchen, aber das ist

wirklich zutreffend, was evident ist, dass die Lebensqualität durch die Abnahme des Juckreizes steigt. Das ist das, was die Patienten als Allererstes sagen. Bei ungefähr 60, 70 Prozent sieht man auch sofort eine Verbesserung des Hautscores innerhalb der ersten zwei Monate. Bei einem kleinen Teil sieht man zuerst die Abnahme des Juckreizes und dann erst die Verbesserung des Hautscores. Aber es ist eine dramatische Verbesserung. Wir haben noch nie eine Therapie gehabt, weder topisch noch systemisch – und systemisch gab es auch nur Off-label für Sechs- bis Elfjährige Ciclosporin zum Beispiel –, die uns eine so klare Verbesserung mit einem sehr guten Sicherheitsprofil gebracht hat. Die Patienten und deren Eltern sind dankbar. Das ist wirklich ein Medikament, das wir in dieser Altersgruppe nicht missen wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Lau. – Herr Professor Rascher, dann Herr Professor Kopp und Herr Professor Thaci. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Ich habe noch eine Frage zu den Studiendaten. Warum wurde Tacrolimus-Therapie ausgeschlossen? Man hat nicht die wirksamste Therapie bisher – lokale Gabe von Tacrolimus – als Vergleich genommen. Da ist die Frage an die Firma, warum? Ich sehe deshalb keinen wirklichen Zusatznutzen, weil man die Vergleichstherapie, zum Beispiel eine proaktive Therapie mit Tacrolimus, wenn Juckreiz kommt, wenn die Krankheit aufflammt, dann zusätzlich Steroide zu geben, lokal, vorübergehend, bis dieser Schub vorbei ist. Warum hat man diese doch sehr effektive Therapie nicht in die Studien aufgenommen und uns sozusagen in den Studien eine bestmögliche Vergleichstherapie vorgelegt? Ich will jetzt nicht sagen, dass diese Therapie mit Dupilumab wirklich eine gute Therapie ist, eine neuartige. Sie greift auch nicht zu 100 Prozent, und die Kinder müssen injiziert werden. Das sind alles gewisse Nachteile. Zu den Sicherheitsbedenken kommen wir nachher noch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Rascher. Wenn ich das richtig sehe, hat sich dazu aus der Wissenschaft Herr Werfel und dann vom pharmazeutischen Unternehmer Frau Bubanj gemeldet. Dann würde ich mit Herrn Werfel, wenn das richtig ist, beginnen. Frau Lau, glaube ich, auch dazu? Okay. Herr Augustin auch dazu. Also, gehen wir jetzt in der Reihenfolge vor: Herr Werfel, dann pharmazeutischer Unternehmer, danach Frau Professor Lau und Herr Professor Augustin.

Herr Prof. Dr. Werfel (DGAKI + DDG): Ich wollte darauf hinweisen: Bei Tacrolimus – es geht um das topische Tacrolimus, das Sie ansprechen – gibt es zwei Dosiskonzentrationen und die besser wirksame, die 0,1-prozentige, ist erst ab 16 Jahren zugelassen. Das wäre die, die in der Wirkstärke etwa einem topischen Kortikosteroid der Wirkstoffklasse II+ vielleicht entspricht. Die zugelassene Konzentration, 0,03 Prozent ist schwach wirksam. Das entspricht also einer topischen Kortikoidwirkstärke 1, maximal schwach 2, entspricht auch dem Pimecrolimus. Das muss man altersabhängig betrachten, und Tacrolimus 0,1 wäre nicht zugelassen gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Werfel. – Entschuldigen Sie, wenn ich den Namen nicht richtig ausspreche, Frau Bubanj.

Frau Bubanj (Sanofi-Aventis): Wenn Sie das J weglassen, ist es einfacher.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bubanj, das wäre einfacher, dann sollten wir das J das nächste Mal bei mir nicht auf den Zettel schreiben, weil mich das vor unlösbare Probleme stellt. – Dann Frau Professor Lau, Herr Professor Augustin, dann Herr Professor Thaci. Dann hatte ich aus

der alten Liste noch Herrn Professor Kopp, den wir nicht vergessen werden, und dann haben wir das abgearbeitet. – So, bitte schön, Frau Bubanj.

Frau Bubanj (Sanofi-Aventis): Die Kinder in der Studie hatten eine leitliniengerechte Hintergrundtherapie erhalten, die patientenindividuell angewendet werden konnte. Es war darüber hinaus noch eine Rescue-Therapie möglich, die ebenfalls ab Behandlungsbeginn angewendet werden konnte. Topische Kortikosteroide der Stufe II aus der Leitlinie, die hier mittelpotent einzustufen sind, wurden angewendet. Auch sensible Areale, für die normalerweise Tacrolimus primär angewendet wird, konnten mit niedrig potenten topischen Kortikosteroiden behandelt werden. Herr Professor Werfel hat schon gesagt, lediglich Tacrolimus mit der Wirkstärke 0,03 Prozent ist für diese Patientenpopulation zulassungskonform. In einer Studie von Curry et al. aus dem Jahre 2015 hat man die Wirkstärke von Tacrolimus 0,03 Prozent mit mittelstarken topischen Kortikosteroiden untersucht und festgestellt, dass die mittelstark potenten topischen Kortikosteroide in der Wirksamkeit wie auch in der Sicherheit überlegen sind. Damit sehen wir keinen Einfluss auf die Endpunkte und auch das patientenindividuelle Therapieregime hier als angemessen durchgeführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Bubanj. – Jetzt habe ich Frau Lau, Herrn Augustin, Herrn Thaci und Herrn Kopp. – Dann frage ich Frau Teupen, ob ihre Frage beantwortet ist. – Bitte schön, Frau Professor Lau.

Frau Prof. Dr. Lau (GPA): Es ist schon viel gesagt worden. Ich will noch einen Satz dazu sagen. Es ist eine Fehlannahme, dass die topischen Calcineurininhibitoren besser sind als die topischen Steroide. Das heißt, diese Kinder hatten eine adäquate Vergleichstherapie, wie schon gesagt, und man hat ihnen nicht die beste Vergleichstherapie vorenthalten. Es ist wirklich so, wenn Sie die Patientenkollektive ansehen, also Real Life Experience, dass topische Calcineurininhibitoren gerade in der Vaseline, also Protopic, Tacrolimus 0,03 Prozent von betroffenen Patienten im akuten Schub überhaupt nicht gut akzeptiert werden konnten. Das macht eine Missempfindung. Kinder mögen das nicht, weinen oft, weil es brennt. Das heißt, wir geben dann doch sehr viel und sehr lange topische Kortikosteroide, wenn wir keine Systemtherapie anwenden. Das ist genau das Problem bei diesen schwer betroffenen Kindern. Insofern ist es wirklich so, dass die topischen Calcineurininhibitoren keine adäquate Alternative zu einer Systemtherapie zum Beispiel mit Dupilumab sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Lau. – Herr Professor Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DGAKI + DDG): Das Vorgesagte stimmt, es ist keine Benachteiligung in der Studie durch den Einsatz der Glukokortikosteroide topisch entstanden, sondern bestenfalls ein Vorteil. Da stimme ich den Vorrednern zu. Aber noch zwei weitere Punkte: Zum einen hat Herr Rascher von einer proaktiven Therapie gesprochen, und für diese proaktive Therapie in diesem Alterssegment gibt es keine Evidenz, die eine Überlegenheit gegenüber dem Vorgehen wie in der Studie bezeugt hätte. Also, nicht nur die aktive, sondern auch die proaktive Therapie wäre hier nicht ratsam gewesen.

Ein weiterer Punkt nur als Information: Der Einsatz topischer Glukokortikosteroide ist auch, wenn wir uns die Krankenkassendaten ansehen, um den Faktor 15 höher als der der topischen Calcineurininhibitoren. Das heißt, auch wenn man mal schaut, was in der breiten Versorgung gemacht wird, ist es bei weitem eine Präferenz für die Steroide.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Augustin. – Jetzt Herr Professor Thaci, Herr Professor Kopp und dann noch mal Herr Professor Rascher.

Herr Prof. Dr. Thaci (DGAKI + DDG): Ich würde meine Vorredner auch unterstützen, da ich 2008 die Publikation mit Protopic mit Tacrolimus publiziert habe und die Daten ziemlich gut kenne. Bei der Population kann ich sagen, dass wir über zwei Populationen reden, die nicht miteinander vergleichbar sind. Mit Dupilumab wurden die Patienten behandelt, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind. Das sind weitgehend nicht die Patienten, die auf eine Therapie mit Calcineurininhibitoren oder topischen Kortikosteroiden ansprechen. Es wird auch in Zukunft so sein, dass, wenn jemand gut auf eine topische Therapie anspricht – – Das sind die Kandidaten für topische Therapien, das müssen wir voneinander trennen. Da können wir nicht Äpfel mit Birnen vergleichen, weil das gegenüber Tacrolimus, aber auch gegenüber Dupilumab nicht fair wäre. Ich glaube, wenn es um die proaktive Therapie geht, ist diese eher aus der Not geboren, weil wir die Kortikosteroide nicht als Langzeittherapie anwenden können. Das war aus der Not geboren, weil wir die Steroide, wie gesagt, bei Kindern, die das Risiko haben, Nebenwirkungen zu bekommen, etabliert haben und keinesfalls die schwersten Formen der atopischen Dermatitis damit unter Kontrolle zu bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Thaci. – Herr Professor Kopp, dann Herr Professor Rascher.

Herr Prof. Dr. Kopp (GPA): Zur Vergleichstherapie ist, glaube ich, alles Wichtige gesagt. – Wollen wir diese Diskussion erst abschließen? Ich hätte noch eine generelle Anmerkung zur klinischen Wirksamkeit aus Sicht des Pädiaters.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, dann stelle ich Sie zurück und würde Herrn Rascher noch mal das Wort geben, Herrn Marx, weil Herr Rascher sicher noch zu dem Stein Stellung nehmen will, den er ins Wasser geworfen hat; denn wir haben jetzt über die Frage von Herrn Rascher im Nachgang zur Frage von Frau Teupen gesprochen, Herr Marx auch dazu, dann würde ich Sie wieder drannehmen. – Herr Professor Rascher, dann Herr Marx und dann sehen wir mal, wie es weitergeht.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Noch kurz zur Studie: Da ist eine proaktive Therapie mit der neuen Substanz sozusagen gegen Rescue-Therapie mit Glukokortikoiden geprüft worden. Warum hat man nicht – und das ist noch mal wirklich eine Frage – Tacrolimus als proaktive Therapie genommen und dann in den Schüben Juckreiz Glukokortikoide? Das wäre doch die richtige Therapie gewesen. Ich kann dem nicht zustimmen, dass damit die beste individuelle Therapie für die Patienten als Vergleich genommen worden ist.

Das Zweite ist: In der Studie war keine patientenindividuelle Entscheidung möglich, welche Therapie zu Beginn der Studie angewandt werden durfte. Es ist sicherlich auch so, dass die patientenindividuelle Therapie vorher standardisiert war, festgelegt war und es nicht möglich war, sozusagen individuell auf die Patienten einzugehen. Das hätte ich mir mit der Studie gewünscht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rascher. – Jetzt noch mal dazu Frau Bubanj, danach Herr Marx und Herr Kopp. – Bitte schön.

Frau Bubanj (Sanofi-Aventis): Ich würde gern die Frage zur proaktiven Therapie ausführen. Es ist so, dass wir in der Anhörung in der CHRONOS-Studie bereits ausführlich über die proaktive Therapie diskutiert hatten, und es wurde von den Experten ausführlich kommentiert. Da ist der G-BA der Umsetzung der zVT gefolgt und hat einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen. Die AD-1652 ist im Studiendesign der CHRONOS-Studie sehr ähnlich. Wenn man sich den Kontrollarm, den Sie gerade erwähnt haben, betrachtet, kommt für eine proaktive Therapie ohnehin nur die Patientenpopulation mit IGA von 0 oder 1 infrage. Wenn man sich anschaut, wie viele mit IGA von 0 oder 1 drin wa-

ren, sind das 12 Prozent. Damit ist es eine sehr kleine Patientenpopulation. Außerdem ist es so, dass die topische Kortikosteroidtherapie für die proaktive Therapie nicht zugelassen ist. Wenn wir noch einmal auf das Tacrolimus kommen: Die proaktive Therapie soll auf kleinflächigen Läsionen oder Haut angewendet werden, die typischerweise Ekzeme ausprägt. Bei dieser Patientenpopulation sind etwa 61 Prozent der Körperoberfläche betroffen. Da ist ein proaktiver Therapieansatz so nicht sinnvoll und auch in der Leitlinie nicht so beschrieben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bubanj, für diese Beantwortung. – Herr Marx, ich nehme an, mit einer neuen Frage, dann würden wir aber immer noch Herrn Kopp im Kopf behalten, der insgesamt zu den therapeutischen Effekten etwas sagen möchte. – Herr Marx, bitte.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – Ich habe eine direkte Rückfrage an Herrn Professor Thaci. Das, was er ausgeführt hat, hat mich doch ein wenig stutzig gemacht, dass er von zwei unterschiedlichen Populationen spricht, denen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, und denen, die topisch behandelt werden können. Also, das sind zwei komplett unterschiedliche Welten, die er beschrieben hat. Dann kommt es mir doch so vor, als wäre eine zVT hier nicht sinnvoll umgesetzt, weil so, wie Sie das beschrieben haben, wären die Patienten, die für Dupilumab infrage kommen, die Patienten, die eigentlich zwar Off-label, aber die mit systemischer Therapie behandelt werden müssen. Deshalb wollte ich fragen, ob Sie noch mal erklären und ausführen können, wie Sie das genau einschätzen. So ganz konnte ich Ihren Ausführungen nicht folgen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marx. – Herr Thaci, bitte.

Herr Prof. Dr. Thaci (DGAKI + DDG): Vielen Dank, dass Sie mir noch mal Zeit geben, um das zu erklären. Bei der proaktiven Behandlung mit Tacrolimus – Frau Bubanj hat das erwähnt; Sinn der Therapie ist, dass man mit der Therapie alle Patienten behandelt. Die Patienten, die gut angesprochen haben, das heißt, bei denen es zu einer Abheilung oder nahezu Abheilung kommt, dass man die weiter verfolgt. Aber das gelingt uns meistens im Praxisalltag nicht, mit topischen Kortikosteroiden oder jetzt mit Tacrolimus zu behandeln. Deshalb brauchen wir eine systemische Therapie, und das ist etwas, was wir vielleicht mit höherprozentigen topischen Kortikosteroiden machen können, aber nicht auf Langzeit. So sind die Kortikosteroide für mich eigentlich ziemlich eindeutig die beste Therapie, die wir im Moment haben. Die Kinder sprechen im Grunde genommen besser als die Erwachsenen auf die topischen Kortikosteroide an. Wenn wir das mit Erwachsenen vergleichen würden, wären eigentlich die Daten noch besser zu sehen, sodass die Vergleichstherapie bei den Kindern von sechs bis zwölf – – Wenn man die gleiche Wirkstärke des Kortikosteroids nehmen würde, würde man erwarten, dass die Kinder sogar noch besser ansprechen. Für mich ist es im Moment eine vergleichbare Therapie. In Zukunft wird es wahrscheinlich nicht so sein, weil ich mich eher nach Dupilumab ... (akustisch unverständlich).

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Marx, haben Sie das verstanden?

Herr Dr. Marx: Ja, das kann ich so aufnehmen, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich noch Herrn Professor Kopp.

Herr Prof. Dr. Kopp (GPA): Ich wollte da anschließen, wo Frau Lau vorhin war, als sie den klinischen Nutzen aus Sicht des praktischen Pädiaters bewertet hat und mich ihrem Statement anschließen, dass wir als Pädiater einen erheblichen Zusatznutzen sehen, wenn wir bewerten sollten, wie die Therapie mit Dupilumab beim atopischen Ekzem in der Altersgruppe wirkt. Wir sehen ein rasches Thera-

pieansprechen, wir sehen insbesondere Effekte auf den nächtlichen Juckreiz, der die Kinder und übrigens auch die Familien in ihrer Lebensqualität und in ihrem Alltag erheblich beeinträchtigt, dass wir hier sehr gute Effekte haben. Wir haben in diese Richtung in unserer Stellungnahme Position bezogen, dass wir gesagt haben: Wir begrüßen den Evidenztransfer.

Wir hinterfragen ein wenig den Punkt, dass das IQWiG sagt, dieser Zusatznutzen sei nicht quantifizierbar, weil wir uns als Pädiater immer so ein bisschen die Frage stellen: Brauchen wir wirklich in jeder Altersgruppe das höchstmögliche Maß an Evidenz aus klinischen Studien? Also, brauchen wir wirklich – wir verstehen die Systematik mit den 24 Wochen – für die Altersgruppe der Sechs- bis Elfjährigen – – Ist es da nicht ausreichend, dass wir über 16 Wochen doppelblind placebo-kontrolliert Therapie haben? Wir hatten die Diskussion bei der allergenspezifischen Immuntherapie, wo gefordert worden ist, dass wir für die Bewertung der Langzeiteffekte fünf Jahre Studien doppelblind placebo-kontrolliert durchführen sollen. Das führt dazu, dass wir am Ende des Tages gerade für diese sensible Population der Kinder überhaupt keine klinischen Daten und klinischen Studien mehr auf die Wege bringen, weil die Latte so sehr hochgelegt wird. Also, von daher noch mal unser Statement, zu hinterfragen: Muss es wirklich immer das höchstmögliche Maß an Evidenz sein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Den Besonderheiten der Kinderstudienlimitation hat das IQWiG, glaube ich, in seiner Dossierbewertung Rechnung getragen, indem es gesagt hat, auf der Basis der dann eben in den 16 Wochen zu sehenden Daten ist nach dem, was Sie eben gesagt haben, zur Vergleichbarkeit des Krankheitsbildes ein Evidenztransfer möglich. Dann ist die Frage: Ist die Quantifizierung des Zusatznutzens als solches ein Wert an sich; denn ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen kann vieles enthalten. Nicht quantifizierbar bedeutet nicht weniger als gering. Das ist das, was die meisten nach außen hin nicht sehen. Die Frage ist nur: Kann man es festmachen, und kann man es am Ende mit Konfidenzintervallen abbilden? Das würde voraussetzen, dass die entsprechenden Krankheitsverläufe und die Wirkungen bei Erwachsenen und Kindern eins zu eins vergleichbar wären. Da habe ich heute schon zweimal gehört, dass es hier doch zumindest kleine Differenzierungen gibt. Herr Augustin hat eben ausdrücklich gesagt – ich glaube, es war Herr Augustin –, man hat sich die Stellungnahme und die Bewertung des IQWiG zu eigen gemacht, nicht, weil das IQWiG gesagt hat, die Krankheitsverläufe sind zu 100 Prozent vergleichbar, sondern sie sind hinreichend vergleichbar. So war, glaube ich, die Formulierung, wie wir sie im Dossier finden. – Das jetzt nur zur Einordnung des nicht quantifizierbaren Zusatznutzens und der Frage: Was brauchen wir hier für eine Evidenz? Das wollte ich an der Stelle nur sagen, obgleich ich hier nicht Stellungnahmeberechtigter bin. – Herr Professor Werfel, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Werfel (DGAKI + DDG): Ich wollte noch etwas zum Evidenztransfer sagen, was vielleicht auch in den Kontext passt. Der Transfer der CHRONOS-Studie auf die Kindersituation ist zu begrüßen, da sind wir uns alle einig. Aber auch, wenn man sich die Kinderstudie, die vorgelegt wurde, anschaut, die nur 16 Wochen lang ist, dann sind die Wirksamkeitskurven übertragbar und vergleichbar mit den Kurven, die wir im Erwachsenenbereich vorgelegt bekommen haben und kennen. Das gilt sowohl für die CHRONOS-Studie, die hier zugrunde gelegt wird, als auch für die kürzeren Studien im Erwachsenenbereich, die SOLO-Studien, die nur über 16 Wochen durchgeführt wurden. In all diesen Studien sehen wir mehr oder weniger eine maximale Wirksamkeit, die nach 12 Wochen erreicht wird. Dann bleibt das Ganze in der Sättigung, sodass ich mich von der Ratio kommend frage, mit welcher Begründung sozusagen diese Vergleichbarkeit von Erwachsenen zu Kindern nicht doch gegeben ist, auch dann mit der Konklusion des beträchtlichen Zusatznutzens. Welches Argument könnte dafür sprechen, dass das, was wir bei den Kindern nach 12 Wochen sehen und dann anhalten, über weitere vier Wochen irgendwie wieder abnimmt? Dafür sehe ich eigentlich keinen vernünftigen Grund.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Werfel, für diesen kritischen Einwurf, der sich im Prinzip an das anschließt, was der Vorredner gesagt hat. – Jetzt schaue ich in die Runde. Weitere Fragen? – Frau Teupen, Ihre Frage war beantwortet?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Frau Nink, IQWiG.

Frau Nink: Ich wollte an das anschließen, was Herr Werfel gesagt hat: Warum brauchen wir die längeren Daten? Wir brauchen die längeren Daten nicht nur, um uns anzuschauen, welchen Effekt Dupilumab auf die Erkrankung hat, sondern wir wollen auch längerfristige Daten, insbesondere für die unerwünschten Ereignisse, sehen. Mein Eindruck ist – aber das können Sie besser einschätzen –, dass Kinder in dieser Erkrankung sehr dauerhaft behandelt werden, also dass das in der Tat eine Langzeittherapie ist. Deshalb macht es das in der Situation so schwierig. Ich glaube, alles andere hat Herr Hecken schon zum Evidenztransfer gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, dass Sie insbesondere auf die Sicherheitsaspekte hingewiesen haben. Selbst wenn man sagt, die Wirksamkeit kannst du eins zu eins übertragen, nach zwölf Wochen hast du den Peak, dann siehst du bei den Erwachsenen keinen Unterschied, und dann siehst du bei den Heranwachsenden keinen Unterschied, dann sollte es eigentlich auch bei den Kindern nicht so sein. Dann könnte es sein, dass Kinder aufgrund anderer Umstände vielleicht ein anderes Sicherheitsprofil haben.– Jetzt habe ich noch mal Frau Bubanj.

Frau Bubanj (Sanofi-Aventis): Ich würde gerne noch etwas zu dem von Frau Nink gesagten Sicherheitsprofil sagen. Es gibt die offene Verlängerungsstudie mit den Kindern, die AD-1434-Studie, die sowohl Langzeitwirksamkeits- als auch Langzeitsicherheitsdaten erhebt. Bezug nehmend hat die EMA auch die Zulassung auf Basis dieser unter 1652-Studie ausgesprochen. Da sehen wir über 52 Wochen ein mit dem erwachsenen Sicherheitsprofil vergleichbares Profil. Also, da gab es keine weiteren Sicherheitssignale.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die 52-Wochen-Daten haben Sie also auch schon finalisiert vorliegen? Jetzt nur für mich, Frau Bubanj, weil ich das im Moment nicht auf dem Schirm habe.

Frau Bubanj (Sanofi-Aventis): Die 52-Wochen-Daten der offenen Verlängerungsstudie haben wir vorliegen, und die wurden teilweise auch schon im Rahmen vom Congress Abstracts und Postern veröffentlicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Professor Lau.

Frau Prof. Dr. Lau (GPA): Zur Sicherheit: Einmal liegen diese Daten, wie schon genannt, vor. Zu betonen ist, dass zum Beispiel Komplikationen wie Superinfektionen bakterieller oder viraler Art mit Herpesviren zum Beispiel unter der Therapie geringer sind als ein Safety oder unerwünschtes Ereignis. Die Konjunktivitis sehen wir bei Kindern seltener als bei Erwachsenen. Wir haben hinsichtlich der Sicherheit keine Bedenken, auch bei längerer Therapie, und können nur sagen: Da, wo Konjunktivitis auftritt, ist es eigentlich in den ersten Monaten und in der Regel auch gut beherrschbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lau. – Anmerkungen, Wortmeldungen? – Ich sehe Herrn Rascher, und da winkt Herr Niebling.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Herr Niebling kann zuerst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Niebling, weil Sie so nett gewunken haben.

Herr Prof. Dr. Niebling (AkdÄ): Ich darf den Beitrag von Frau Nink aufgreifen und noch die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer stellen. Frau Bubanj hat es schon zum Teil beantwortet. Wir sind neugierig auf die Publikation. Also, eine länger dauernde Studie würde quasi den Evidenztransfer als Abfallprodukt beinhalten und dann auch wichtige Fragen klären können, Differenzierung der Augenstörung. Gerade unsere klinischen Kollegen, die den Stellenwert von Dupilumab in dieser Altersgruppe so betonen, sind sicher interessiert, ihren Patientinnen und Patienten ein sicheres Medikament zu empfehlen und zu verordnen. Es gibt eine Kohortenstudie von Johansson von 2020, wo bei Erwachsenen eine signifikante Gewichtszunahme reportiert wird. Es gibt im Beipackzettel des FDA Hinweise zu Injektionsreaktionen bis zu 18 Prozent, es gibt Antikörperbildung. Kurz und gut: Das würde wesentlich zur Sicherheit von Dupilumab in dieser Altersgruppe beitragen. Da muss man auf die Publikation neugierig sein. Zur Gewichtsabnahme konkrete Frage: Beobachten Sie das auch in der Klinik in der längerdauernden Anwendung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann fangen wir mit Frau Bubanj an. Frau Lau hat mit dem Kopf geschüttelt, hat das also verneint, aber das muss sie noch zu Protokoll erklären. Aber fangen wir zuerst mit dem ersten Teil an. Frau Bubanj, wann gibt es – Sie haben von den Postern gesprochen usw. usf. – da allgemein zugängliche publizierte Daten, die das etwas breiter in den Kontext stellen?

Frau Bubanj (Sanofi-Aventis): Die Vollpublikation wird derzeit bearbeitet und ist in der Entwicklung. Zu einem genauen Zeitpunkt kann ich aktuell nichts sagen. Ich vermute, dass das noch in diesem Jahr veröffentlicht werden sollte.

Ich würde allerdings gerne noch auf etwas Bezug nehmen, was Herr Rascher vorher zu dem patientenindividuellen Therapieregime gesagt hat. Was mir ganz wichtig ist zu sagen, ist, dass die Rescuetherapie bereits ab Studienbeginn gegeben werden konnte. Das heißt, der Arzt konnte nach seiner Maßgabe auch hier schon patientenindividuell eskalieren, wenn das nötig war – nur um das noch mal klarzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Frau Professor Lau zu der Fragestellung Gewichtsabnahme. Da haben Sie mit dem Kopf geschüttelt und gesagt, beobachten Sie nicht.

Frau Prof. Dr. Lau (GPA): Genau, das beobachten wir nicht. Wir beobachten nicht perzentierend eine abweichende Gewichtsentwicklung oder Wachstum in der Behandlungsphase.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz wichtig, gerade bei den kindlichen Patienten. – Jetzt Herr Professor Rascher und dann Herr Professor Thaci. – Herr Professor Rascher.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Ich wundere mich, dass wir in dem Dossier und zur Bewertung nicht die Daten haben, die jetzt so kolportiert werden. Wir haben tolle Langzeitdaten von den Kindern; die Kinder haben gar keine Probleme. Das finde ich nicht adäquat für eine Sitzung des Gemeinsamen Bundesausschusses, in der es darum geht, wirklich Daten, die ein pharmazeutischer Unternehmer vorlegt, zu bewerten. – Das wollte ich nur dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rascher. – Herr Thaci und dann Herr Werfel.

Herr Prof. Dr. Thaci (DGAKI + DDG): Herr Rascher, das ist auch der Grund, warum wir als Prüfärzte – – Die meisten von uns sind Prüfärzte. Wir werden regelmäßig im Rahmen der klinischen Studien über die möglichen Nebenwirkungen informiert. Das heißt, es ist ein laufender Prozess, man bekommt als Prüfarzt alle Informationen.

Zweitens. Die Daten sind vorgestellt als *late breaker*. Das bedeutet, die wurden vor einer Woche und vor drei Wochen, vier Wochen vorgestellt, weil es brandneue Daten waren. Die Publikation ist, wie Frau Bubanj gesagt hat, wirklich vorgesehen und wir schauen diese Daten an. Ich kann das bekräftigen, was Frau Professor Lau gesagt hat, dass wir das auch im klinischen Alltag nicht sehen. Das, was wir in der klinischen Studie sehen, deckt sich mit dem, was wir auch im Praxisalltag sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Werfel und dann Frau Zietze.

Herr Prof. Dr. Werfel (DGAKI + DDG): Ich wollte nur zur Richtigstellung diese Studie von Herrn Johansson, den Sie angesprochen hatten, noch mal zusammenfassen. Da geht es nicht um Gewichtsverlust, sondern um Gewichtszunahme von insgesamt zwölf Patienten aus Schweden, die über ein Jahr oder bis hin zu einem Jahr mit Dupilumab behandelt worden waren. In der Diskussion spekulieren die Autoren, dass das ein Therapieeffekt ist, weil die besser schlafen und der Grundumsatz nicht so hoch ist. Wenn man unter Schlaflosigkeit leidet, dann ist der Grundumsatz höher. Man muss dazu sagen, dass Übergewichtigkeit bei uns in Europa kein Problem bei atopischer Dermatitis ist. Das ist nicht irgendwie eine direkte Nebenwirkung, sondern eventuell ein Therapieeffekt bei diesen zwölf Patienten. Das muss man sehr stark relativieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wir haben jetzt Frau Zietze, wenn ich das richtig sehe. – Frau Zietze, bitte.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Ich wollte noch einmal auf Herrn Rascher Bezug nehmen, dass die Daten, über die wir gerade gesprochen haben, nicht vorliegen würden, nicht eingereicht seien. Wir haben über die einarmige Verlängerungsstudie gesprochen. Die ist mit dem CSR eingereicht worden. Sie ist im Dossier nicht besprochen worden, weil wir bei den Jugendlichen die Erfahrung gemacht haben, dass es nicht gewürdigt wird. Aber die Daten liegen vor und sind verfügbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Also, was ich sagen will: Ich habe die Daten nicht im IQWiG-Report gelesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Nur um das klarzustellen: Die Daten dieser Studie sind in Modul 4 des Dossiers nicht berichtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Ich sehe keine Anmerkungen mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der letzten 57 Minuten zusammenzufassen. Wer macht das für den pU? – Bitte schön, Frau Zietze.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Vielen Dank für den intensiven Austausch. Ich denke, unsere Position ist durchaus klargeworden. Für den wichtigsten Punkt, den Sie zu Beginn anmerkten, nämlich die

Vergleichbarkeit, ist, denke ich, klargeworden, dass diese in der Altersgruppe mit den Erwachsenen durchaus gegeben ist. Wie erläutert, sollte aus unserer Sicht aufgrund der besonderen Bedingungen der Studien an Kindern die Gesamtevidenz im Indikationsgebiet zur Zusatznutzenableitung betrachtet werden.

Nur noch mal zusammenfassend: Wir haben über alle Endpunkte hinweg konsistente und große Effekte bei Kindern gegenüber der zVT in der Kinderstudie im Dossier dargestellt. Es besteht keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter, die Krankheits schwere. Das Krankheitsbild ist, wie gesagt, vergleichbar. Auf der Grundlage der CHRONOS-Studie hat der G-BA den beträchtlichen Zusatznutzen für die Erwachsenen beschlossen. Ein Evidenztransfer wurde bereits auf Basis der CHRONOS-Studie für die Jugendlichen akzeptiert. Diese Voraussetzungen sind aus Sicht von Sanofi auch für die Kinder gegeben. Die EMA hat deutlich hervorgehoben, auch im EPAR, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Kindern mit der von Erwachsenen vergleichbar ist. Es spricht also aus unserer Sicht alles dafür, dass die Daten von den Erwachsenen auf die Kinder übertragbar sind und folgerichtig auch der Zusatznutzen.

Bei Betrachtung der dargestellten Gesamtevidenz der Kinder und der Erwachsenen zeigt sich demnach ein beträchtlicher Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Zietze, für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank an die Expertin und die Experten, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden in unserer Bewertung selbstverständlich berücksichtigen, was hier diskutiert und von Ihnen auch schriftlich vorgetragen worden ist. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Resttag bei dem schönen Wetter. Für den Unterausschuss geht es um 14 Uhr mit Lumasiran zur Behandlung der PH1 in allen Altersgruppen weiter. Dann kommen wir in den Bereich der Orphan-Disease-Bewertungen. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung. Danke schön. Ihnen einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 13:04 Uhr