



# **Mündliche Anhörung**

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

**hier: Mepolizumab (D-748)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 11. April 2022  
von 12:25 Uhr bis 13:11 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Herr Diessel

Herr Wernitz

Herr Renninger

Herr Lukas

Angemeldeter Teilnehmender des **Instituts für Allergieforschung, Charité  
Universitätsmedizin Berlin:**

Herr Prof. Dr. Metz

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

Herr Dr. Kardos

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Münster (klinischer Fachexperte):**

Herr Prof. Brehler

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und  
Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Reiter

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Da sind wir wieder, teilweise ein erneutes Willkommen, teilweise ein erstmaliges Willkommen. Wir sind wieder bei den Anhörungen im Unterausschuss Arzneimittel, Mepolizumab, die Zweite, jetzt Anwendungsgebiet hypereosinophiles Syndrom, HES. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Februar dieses Jahres. Stellung zu dieser Dossierbewertung haben genommen: zum einen der pharmazeutische Unternehmer GlaxoSmithKline, der Ärzteverband Deutscher Allergologen, die Deutsche Atemwegsliga, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Herr Professor Dr. Martin Metz vom Institut für Allergieforschung an der Charité und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir müssen wieder die Anwesenheit feststellen. Für GlaxoSmithKline sind immer noch Herr Diessel, Herr Wernitz, Herr Renninger und Herr Lukas da, Herr Professor Metz von der Charité, Herr Dr. Kardos, Herr Professor Brehler, von der DGHO Herr Professor Reiter und Herr Rasch vom vfa. Ist sonst noch jemand, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann schlage ich vor, Herr Diessel, Sie fangen noch einmal an und führen uns in das Therapiegebiet ein. Danach machen wir die übliche Frage-und-Antwort-Runde.

**Herr Diessel (GlaxoSmithKline):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Auf ein Neues! Ich verzichte auf die Vorstellung, da wir in fast gleicher Runde bereits bei Ihnen gesessen haben.

Die für diese Anhörung relevante aktuelle Indikationserweiterung umfasst das Anwendungsgebiet Hypereosinophiles Syndrom, abgekürzt HES. Ich möchte wie in der Anhörung vorhin kurz drei Aspekte ansprechen: erstens das Erkrankungsbild, zweitens die bisherigen Therapieoptionen und drittens die Studienergebnisse zu Mepolizumab.

Erstens, das Erkrankungsbild: Beim HES handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die als „Orphan Disease“ eingestuft wird. HES ist gekennzeichnet durch eine Vermehrung der eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut. Dabei werden einzelne oder mehrere Organe geschädigt. Das klinische Erscheinungsbild und der Krankheitsverlauf sind je nach den betroffenen Organsystemen sehr unterschiedlich. Allgemein können Fatigue und Muskelschmerzen auftreten, bei Lungenbeteiligung kommt es zu Atemnot und bei Hautbeteiligung zu quälendem und kaum zu linderndem Juckreiz. Im weiteren Verlauf können dann Organe angegriffen werden, und es entwickeln sich zusätzliche Symptome, die die Patienten teils massiv belasten und die Lebensqualität beeinträchtigen. Bei kardialen Komplikationen besteht zudem ein erhöhtes Mortalitätsrisiko.

HES kann schubweise verlaufen. Sogenannte Flares wechseln sich mit Phasen einer kontrollierten Erkrankung ab. HES kann aber auch anhaltend chronisch verlaufen. Nach aktueller Literatur liegt die Sterberate für Patienten mit HES innerhalb der ersten fünf Jahre bei 20 Prozent und nach 15 Jahren bei fast 60 Prozent.

Zweitens, die bisherigen Therapieoptionen: Die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten für die Behandlung des HES sind sehr begrenzt. Es gibt für diese Indikation kein zugelassenes Arzneimittel und keinen spezifischen Therapiealgorithmus. Das Hauptziel der Behandlung ist es, die Anzahl der massiv erhöhten Eosinophilen zu reduzieren und so die Anzahl der Krankheitsschübe zu reduzieren.

Die meisten HES-Patienten waren bisher auf eine Therapie mit oralen Kortikosteroiden (kurz OCS) angewiesen. Zunächst sprechen etwas über 80 Prozent der Patienten auf eine OCS-Behandlung an. Im weiteren Verlauf brechen viele Patienten die OCS-Therapie allerdings aufgrund der mangelnden Wirksamkeit oder wegen der bekannten OCS-Nebenwirkungen ab. Die Patienten benötigen zusätzlich oder alternativ Immunsuppressiva, Chemotherapien

oder weitere symptomatische Behandlungen. Diese symptomatischen Behandlungen können – je nach beteiligtem Organ – Bronchodilatoren und inhalative Kortikosteroide bei Beteiligung der Lunge sein oder Antihistaminika zur Behandlung des Juckreizes bei Hautbeteiligung.

Kurz Zusammengefasst: Die bisher verwendeten Therapien sind nicht zugelassen, können allenfalls Krankheitssymptome lindern, behandeln aber nicht die Ursache der HES, die Erhöhung der Eosinophilen.

Mepolizumab ist anders: Es behandelt die Ursache der HES und ist das erste spezifisch für das HES zugelassene Biologikum. Mepolizumab wirkt gezielt auf das Interleukin-5, nimmt so direkt Einfluss auf die zugrunde liegende Entzündung und hemmt die Bildung und das Überleben der Eosinophilen. Mepolizumab deckt somit den dringenden Bedarf an neuen Therapieoptionen in dieser Indikation.

Drittens, die Studienergebnisse: Der Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab in der Indikation HES erfolgte auf Grundlage der randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studie 200622 (FLARE-Studie). Das Ziel der Studie war es, zu zeigen, dass durch eine Behandlung mit Mepolizumab im Vergleich zum Therapiestandard HES-Schübe vermieden werden können. Eingeschlossen waren über 100 Patienten mit unzureichend kontrolliertem HES. Erfasst wurden Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, insbesondere HES-Schub, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Das Therapieziel der Studie wurde mit Mepolizumab erreicht. Die Patienten im Mepolizumab-Arm profitierten von einer erheblichen Verringerung in der HES-Schubrate, von einem erheblichen Zeitgewinn bis zum nächsten HES-Schub, von signifikanten Verbesserungen bei verschiedenen HES-Symptomen wie Schüttelfrost oder Schweißausbrüchen, Bauchschmerzen und Atemnot und von signifikant positiven Effekten für die Lebensqualität. Mepolizumab zeigt auch in der FLARE-Studie sein sehr gutes Verträglichkeitsprofil, was wir aus vielen anderen klinischen Studien bereits kennen.

Zusammenfassend ist aus Sicht von GSK die Eignung der Studie für eine Nutzenbewertung durchaus gegeben. Wir bitten daher, die Ergebnisse zu bestätigen mit einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Mepolizumab im Vergleich zur zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe. – Wir freuen uns auf die erneute Diskussion. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Diessel für diese Einführung. – Erste Frage an die Kliniker: Kommen HES-Patientinnen und -Patienten mit klonaler Hypereosinophilie für eine Behandlung mit Mepolizumab in Frage bzw. werden diese im klinischen Alltag mit Mepolizumab behandelt? Darüber hinausgehend: Wann wird im klinischen Alltag in der Regel eine Anpassung bzw. Optimierung der HES-Basistherapie bei Patientinnen und Patienten vorgenommen? Gibt es irgendwelche Muster, die man zugrunde legen könnte? – Wer könnte uns dazu etwas sagen? – Ich sehe als erstes Herrn Reiter. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Wenn ich mich als erster als Vertreter der DGHO hier melden darf.

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

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Ich will mir erlauben, zu sagen, dass ich vielleicht einer der wenigen Experten für diese Erkrankungen klonale Eosinophilie und in der Abgrenzung reaktive Eosinophilie bin. Wir haben in Mannheim – ich bin Hämatonkologe in Mannheim – schon seit über zehn Jahren ein deutschlandweites Register für diese Erkrankungen. Ich will als erstes grundsätzlich sagen, dass wir hier nicht über diese Erkrankungen sprechen, die mit klonaler Eosinophilie zu tun haben, zum Beispiel chronische Eosinophilie, Leukämie oder die, die mit diesen Fusionsgenen zu tun haben. Das sind Leukämien. Das sind komplett andere Erkrankungen. Die haben praktisch nur die Eosinophilie gemeinsam.

Heute sprechen wir über die reaktiven Eosinophilien, die in der Häufigkeit etwa in einem Verhältnis von zehn zu eins gegenüber den klonalen Eosinophilien sind. Wir haben mit klonaler Eosinophilie begonnen und festgestellt, dass es sehr viele Patienten gibt, die solche reaktiven Formen haben. Ich will zu dem, was von Herrn Diessel gesagt wurde, ergänzen, weil wir hier ein Register mit mehreren hundert Patienten haben. Ein Hauptproblem dieser Erkrankung ist, dass sie in einem oder in mehreren Organen auftreten kann. Bei einem Organbefall – Ich will nichts gegen andere Kollegen sagen, aber es gibt zum Beispiel die Hauterkrankung, oder es gibt die Erkrankung der Nasennebenhöhlen. Es ist oft ein Problem, dass dieser Fachkollege vielleicht nicht erkennt, dass auch ein anderes Organ befallen ist. Dann gibt es das Problem der Multiorganbeteiligung. Wir als Hämatonkologen sehen sehr viele Patienten mit mindestens zwei oder mehr Organbeteiligungen. Das sind schwere Erkrankungen. Sie werden im Schnitt in unserem Register über drei Jahre übersehen. Die Patienten werden im Schnitt von drei bis vier Ärzten immer lokal behandelt. Aber das ist ein Problem von Lunge und Darm. Es gibt diese lange Verzögerung bis zur Diagnosestellung.

Auch die Organbeteiligung kann sehr unterschiedlich sein. Es wurde schon erwähnt, dass es vitale Organbeteiligungen gibt, allen voran die Lunge und das Herz. Da reden wir von vital bedrohlichen Dingen, wie Thrombosen und Schlaganfällen. Was man zu der guten Vorstellung von Herrn Diessel vielleicht ergänzen sollte: Es handelt sich um eine chronische Erkrankung. Sie hat einen chronisch rezidivierenden Verlauf. Es ist keine Heilung absehbar. Vielleicht kann man den Kollegen sagen, es ist mehr oder weniger so ähnlich wie eine Autoimmunerkrankung. Man hat diese Erkrankung sein ganzes Leben lang. Wir machen symptomatische Behandlungen.

Soll ich auch etwas zur Therapie sagen? – Bei der Therapie geht es darum: Es gilt für uns, zu beurteilen, wie viele Organe und wie schwer diese Organe befallen sind. Das ist die eindeutige Therapieindikation. Eigentlich ist es nicht so schwer. Wir beginnen immer mit Kortison. Wir schauen dann, wie viel Kortison ein Patient für eine dauerhafte bestmögliche Remission der Erkrankung braucht. Da kommt schon das Hauptproblem, weil es ähnlich wie bei anderen verwandten Autoimmunerkrankungen ist, dass viele Patienten über 10 mg Kortison pro Tag brauchen, oft 12,5 mg, 15 mg. Dann hat man vor vielen Jahren begonnen, mit den sogenannten steroidsparenden Medikamenten die Therapie zu ergänzen, zum Beispiel Methotrexat oder Azathioprin. Da orientieren wir uns stark an den Autoimmunerkrankungen. In dieser Indikation des HES gibt es keinerlei Studien. Es gibt keine zugelassenen Medikamente, es gibt keine definierte Standardtherapie. Wir und auch ich als Vertreter der DGHO haben uns bemüht, eine Leitlinie zu schreiben. Ich würde formal sagen, es ist eine Expertenmeinung, die wir mit vielen anderen Kollegen geschrieben haben. Ich glaube, wir haben uns sehr bemüht, etwas für den praktisch tätigen Arzt zu schreiben.

Jetzt ist es so: Sie sehen einen Patienten vor sich, der seit vielen Jahren die Diagnoseverschleppung hat. Dann hat er seit vielen Jahren ein HES mit einem Multiorganbefall, zum Beispiel Lunge und Herz, hat vielleicht auch schon einen Schlaganfall gehabt. Er nimmt 10 mg Kortison, vielleicht auch Methotrexat oder Azathioprin dazu. Ich finde, das ist ein wenig problematisch mit dem, was vom IQWiG gesagt wurde, obwohl ich dem grundsätzlich zustimme, aber wo soll es da noch eine Therapieoptimierung geben? Die Patienten wollen nicht mehr Kortison nehmen. Sie wollen nicht noch mehr Immunsuppressiva nehmen. Es ist nicht gesagt, dass eine Erhöhung von Immunsuppressiva oder Kortison überhaupt etwas bringt.

Auf der anderen Seite haben wir das Problem, entscheiden zu müssen – Sie alle kennen das erhebliche Nebenwirkungspotenzial von Steroiden oder Immunsuppressiva. Dann ist vor vielen Jahren zum ersten Mal das Mepolizumab aufgekommen und als eine gewisse Art von zielgerichteter Therapie gegen Interleukin-5, was eine fundamentale Rolle in dem hypereosinophilen Syndrom hat. Es gab schon einmal eine randomisierte Studie. Aus Gründen, die ich nicht kenne und nicht nachvollziehen kann, hat es letztendlich nicht zu einer Zulassung von Mepolizumab geführt.

Jetzt gab es eine neue Studie. Sie müssen sich vorstellen, jetzt kommen Patienten zu uns, die in etwa 50 Prozent der Fälle vorbehandelt sind. Die Patienten wollen nicht noch mehr Medikamente nehmen. Wir können ihnen jetzt eine neue Art von Therapie bieten, eine antikörperbasierte Therapie, wie wir es potenziell erfolgreich aus den Leukämien, den soliden Tumoren kennen, und – was wir zu dem Zeitpunkt schon wussten – mit ziemlich wenig Nebenwirkungen. Ich muss das sagen, weil ich es sagen will: Unser Zentrum in Mannheim war mit die best-rekrutierende Institution für diese Studie und auch in Deutschland mit Abstand das best-rekrutierende Zentrum. Aber das liegt an unserem Standort, dass wir ein Zentrum für diese Erkrankungen sind, und dass wir von vielen anderen Fachdisziplinen, auch aus der Pulmonologie, der HNO und der Immunologie Patienten geschickt bekommen.

Wir haben an dieser Studie teilgenommen. Wenn daran Interesse besteht – ich weiß nicht, ob man mit solchen Daten hier aufwarten kann. Ich würde Ihnen durchaus in Kurzform, in wenigen Minuten zehn Patienten vorstellen, die ich über das Wochenende herausgearbeitet habe, um das einmal zu sagen. Darf ich das kurz?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** An der Stelle bitte noch nicht, Herr Reiter. Vielleicht kommt gleich jemand und fragt danach. Aber ich würde jetzt gern allgemein darüber gehen. – Ich habe jetzt eine Wortmeldung von Herrn Professor Metz und dann von Herrn Niemann vom GKV-SV.

**Herr Prof. Dr. Metz (Institut für Allergieforschung, Charité):** Herzlichen Dank. Ich muss sagen, dass ich dem nichts mehr hinzufügen kann. Es ist aber auch etwas Spezielles am hypereosinophilen Syndrom, dass es nicht nur eine seltene Erkrankung ist, sondern diese verschiedenen Disziplinen beinhaltet. Das ist genau das, was Herr Reiter angesprochen hat. Dadurch fehlen oftmals die Expertisen. Vielleicht kann Professor Brehler auch die eigene Erfahrung kundtun. Ich habe derzeit drei Patienten mit HES in meiner Betreuung und gehöre damit in der Dermatologie zu einem der Experten auf diesem Erkrankungsgebiet, weil es oftmals nicht entdeckt und nicht erkannt wird. Das sind Patienten, die nach langer Zeit den Weg zu uns finden und deshalb, genauso, wie Herr Reiter gesagt hat, schon einen langen Leidensweg hinter sich haben.

Sie haben explizit gefragt, wie der Behandlungsalltag aussieht. Tatsächlich muss ich sagen, diese Patienten, nachdem wir die Diagnose stellen konnten, waren schon immer mit oralen Corticosteroiden in unterschiedlicher Dosierung vorbehandelt, haben ihre Basistherapie in einer bestimmten Höhe. Je nachdem, wie die Schubaktivität ist, wird das immer noch einmal erhöht. Ich hatte meiner Beurteilung einen Fallbericht von einem Patienten beigefügt, der 37 Jahre alt war, schon zwei Spontanfrakturen wegen Osteoporose aufgrund der lang dauernden 15 mg-Prednisolon-Therapie hatte. Wir haben schon vor der Zulassung von Mepolizumab versucht, diese Patienten auf eine Anti-IL-5-Therapie zu bekommen, weil der Sinnzusammenhang der Therapie schon gegeben war. Das heißt, wir haben geschaut, ob zum Beispiel ein komorbides eosinophilenreiches Asthma besteht und dann die Möglichkeit, Off-Label dort mit zu machen.

Das bedeutet vom Behandlungsalltag in unserem Bereich: Wir behandeln die Haut, aber wir müssen systemisch behandeln, Basis Prednisolon, was im Üblichen nicht auch nur ansatzweise ausreichend ist. Deshalb versuchen wir, so schnell wie möglich eine Einstellung auf eine Anti-IL-5-Therapie zu machen. In dem Fall ist das Mepolizumab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe jetzt Herrn Professor Brehler.

**Herr Prof. Brehler (Uniklinik Münster):** Vielen Dank. Ich würde mich dem gerne anschließen. Natürlich sind Corticosteroide – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Können Sie etwas näher ans Mikrofon gehen?

**Herr Prof. Brehler (Uniklinik Münster):** Wir können die Patienten im Prinzip mit Kortikosteroiden oral behandeln, brauchen aber häufig hohe Dosierungen. Auch wenn wir

dann von Standardtherapien sprechen, muss man sagen, eine Standardtherapie ist eigentlich eine zugelassene Therapie. Die haben wir letztendlich für diese Patienten nicht. Antiimmunsuppressiva setzen wir nur ein, um Steroide einzusparen, weil hohe Steroiddosen, die wir brauchen würden, wegen der Nebenwirkungen nicht zu tolerieren wären. Damit ist die Anti-IL-5-Therapie heute ein wesentlicher Fortschritt, weil wir diese Steroiddosen nicht mehr brauchen. Ich denke, wir werden bei vielen Patienten auch weitgehend auf die Immunsuppression, auf anderweitige Immunsuppressionen wahrscheinlich verzichten können. Das wäre für mich ein wesentlicher Fortschritt in den Behandlungsmöglichkeiten. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Brehler. – Jetzt habe ich – ich hatte Sie eben übersehen – Frau Preukschat vom IQWiG, dann Herrn Niemann und Frau Wenzel-Seifert von der KBV. Frau Preukschat, bitte.

**Frau Preukschat:** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich habe einige Fragen an die Kliniker. Sie gehen alle in die Richtung, dass wir für die Nutzenbewertung die Frage beantworten müssen: Haben die Patientinnen und Patienten im Vergleich in dieser Studie eine adäquate Therapie bekommen? Haben sie das bekommen, was man diesen Patientinnen und Patienten in der Welt vor Mepolizumab gegeben hätte? Uns ist aufgefallen, wir haben hier schwer betroffene Patienten, wir haben Patienten mit mehr als zwei Krankheitsschüben in den letzten zwei Monaten, wir haben in der Studie explizit keine Patienten, die in der Vergangenheit ein fehlendes Ansprechen auf Steroide gezeigt hätten oder auf diese Steroide überempfindlich sind. Angesichts dieser Tatsachen verwundert es uns doch, dass bei 26 Prozent der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm zu Baseline weder Steroide noch immunsuppressive zytotoxische Therapien gegeben wurden. Damit verbunden ist unsere Sorge, dass – ich sage einmal – in dieser Studie ein suboptimaler Kontrollarm vorliegt.

Dahin gehend würde ich gern die Kliniker fragen: Wie ist das in der Praxis? Wir haben das so verstanden, dass in der Regel eine Dauererhaltungstherapie mit OCS erfolgt, gegebenenfalls in Kombination mit etwas anderem und das – ich sage einmal – in der Höhe von 5 mg pro Tag aufwärts und dass das eigentlich die Standardtherapie ist, also eine niedrig dosierte Dauertherapie mit OCS und gegebenenfalls kombiniert. Das sehen wir in der Studie nicht. Daher meine Frage: Wie ist das? Wie muss man sich das bei einem so schwer betroffenen Patientenkollektiv vorstellen? Ist es so, dass eine niedrig dosierte Dauertherapie der Standard ist? Oder ist gegebenenfalls auch eine alleinige Schubtherapie adäquat?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Preukschat. – Ich habe Herrn Professor Reiter und Herrn Dr. Kardos. – Herr Professor Reiter, bitte.

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Ich würde gern zu mehreren Punkten Stellung nehmen. Ich möchte mit diesen 26 Prozent beginnen. Diese 26 Prozent beinhalten nur die Patienten, die keine oralen Kortikosteroide und keine Immunsuppressiva erhalten. Aber in dieser Tabelle in der Publikation ist eindeutig zu sehen, dass sowohl in der Placebo- als auch in der Mepolizumab-Gruppe über 90 Prozent der Patienten behandelt wurden. Hier handelt es sich häufig um inhalative Sprays, um lokale topische Steroide, um Antihistaminika. Es völlig klar, dass ein Patient, der zum Beispiel Sinusitis und Asthma bronchiale hat, unter Umständen nicht dauerhaft orales Kortison nehmen will, sondern zum Beispiel mit einem Spray gegen die Probleme in den Nasennebenhöhlen und mit einem Spray bei den Atemproblemen behandelt werden will.

Zum zweiten Punkt: Ich habe schon am Anfang gesagt, dass die Heterogenität der Patientenpopulation ein Problem ist. Leider hat es die Publikation nicht geschafft, das adäquat herüberzubringen, dass es sehr viele Patienten gibt, die nur ein Organ – Ich sage einmal eosinophile Dermatitis, eosinophile Ösophagitis. Nur als Zahl: Wir haben hier in Mannheim etwa 65 Patienten aus ganz Deutschland in unserer Betreuung mit pulmonaler Beteiligung. Von diesen Patienten mit echter pulmonaler Beteiligung haben 60 Prozent

häufig eine klinisch inapparente kardiale Mitbeteiligung, die wir häufig nur durch Kardio-MRT und Herzmuskelbiopsie detektieren können. Wir sind wahnsinnig aggressiv im Herausfinden der Multiorganbeteiligungen.

Zum zweiten Punkt muss ich sagen: Steroide sind immer schlecht. Auch 5 mg sind immer schlecht. Natürlich ist es unser Ziel, dass wir die Patienten unter Umständen mit solchen Antikörpern wie bei anderen Krankheiten komplett steroidfrei behandeln können. Ich muss zugeben, das ist noch nicht so eingetreten, wie ich es gerne hätte. Mepolizumab ist auch nicht perfekt, aber ich bin mir ziemlich sicher, dass wir uns unter Umständen in Zukunft bei dieser Erkrankung über die kombinierte Therapie von zwei Antikörpern unterhalten werden, in der Hoffnung, dass wir überhaupt keine Immunsuppression und keine Steroide mehr brauchen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Reiter. – Herr Dr. Kardos, bitte.

**Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga e. V.):** Ich kann das nur unterstützen. Ich würde es vielleicht etwas schärfer formulieren, dass für mich in der Praxis eines niedergelassenen Arztes keine toxische Vergleichstherapie in Betracht kommt, wenn ein weniger toxischer Behandlungsweg möglich ist. Schon der Ausdruck „zweckmäßige Vergleichstherapie“ ist deshalb verfehlt, weil es schon Therapien geben kann, und wir haben genug gehört: Kortikosteroide, manche Immunsuppressiva, die dann zu einer Stabilisierung führen. Aber das ist doch nicht zweckmäßig. Das ist nebenwirkungsreich, und es gilt, das zu vermeiden. Das ist ein Ziel des Klinikers. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wernitz dazu, dann machen wir in der Frageliste weiter. Herr Wernitz, bitte.

**Herr Wernitz (GlaxoSmithKline):** Ich würde gerne einige Missverständnisse aus den Darstellungen des IQWiG ausräumen. Sie haben gesagt, für Ihr Verständnis ist die zVT OCS gegebenenfalls in Kombination mit Immunsuppressiva. Das war die zVT für die EGPA. Wir reden hier von der HES. Da ist es eine Therapie nach Maßgabe des Arztes. Bei der HES haben wir die Situation, dass wir kein zugelassenes Arzneimittel haben, geschweige denn, dass wir irgendwelche Evidenz haben. Deshalb hat der G-BA folgerichtig gesagt: Es ist die Maßgabe des Arztes. Das sagt schon das Wort, es wird vom Arzt vorgegeben, was gegeben wird. Dann sind wir in Deutschland in der Situation, dass es die Therapiefreiheit des Arztes ist. In beiden Gruppen haben Patienten OCS und Immunsuppressiva bekommen. Das war randomisiert und insofern gleich verteilt.

Es ist bekannt, dass das bei HES selbst in der Kombination mit OCS und Immunsuppressiva nicht ausreichend kontrolliert werden kann. 42 Prozent der Patienten brechen die Therapie mit OCS sogar gänzlich ab. Sie haben auch gesagt, zwei Flares in den letzten zwei Monaten. Die Einschlusskriterien waren zwei Flares im letzten Jahr. Die Patienten hatten durchschnittlich tatsächlich 2,7 Flares in dem vorangegangenen Jahr vor Studieneinschluss. Dass die Patienten adäquat therapiert waren, sehen Sie daran, dass die Anzahl der HES-Flares als annualisierte Rate während der Studiendauer im Kontrollarm auf 1,46 heruntergegangen ist. In der Mepolizumab-Gruppe ist es darüber hinaus sogar auf 0,5 heruntergegangen, also erhebliche dramatische Effekte.

Wenn Sie sich dann noch die Follow up-Periode anschauen, liegen wir bei einer HES-Flare-Rate von 0,26, also von 2,7 auf 0,26, was diesen erheblichen Zusatznutzen für Mepolizumab aufzeigt, auf der anderen Seite die relativ niedrige Flare-Rate während des Studienverlaufs, dass die Patienten wirklich optimal und bestmöglich eingestellt waren und es überhaupt keinen Anlass zu Zweifeln gibt, dass da noch irgendetwas ergänzend hätte hinzugegeben werden müssen, gerade unter dem Nutzen-Risiko-Aspekt, wo der Nutzen der – ich will bewusst nicht Standardmedikamente sagen – Basismedikamente, die man auswählt, infrage steht und das Risiko dafür doch relativ hoch ist. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wernitz. – Jetzt habe ich Herrn Niemann, GKV-SV, dann Frau Wenzel-Seifert, KBV.

**Herr Dr. Niemann:** Ich habe eine Frage zur klonalen Hypereosinophilie, würde aber eine Frage an den pU zum Vergleich der Schubrate vor und in der Studie vorziehen, der gerade gemacht wurde. Sind die Kriterien, anhand derer ein Schub definiert wurde, vor der Studie und während der Studie identisch oder vergleichbar?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu etwas sagen? – Ich sehe Herrn Professor Reiter und dann Herrn Wernitz.

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Man könnte darüber diskutieren, ob man als Grenzwert zwei, vier oder sechs Flares nimmt, aber das ist noch nie festgelegt worden. Der für mich persönlich viel härtere Parameter sind die 1.000 Eosinophilen, und wir reden bei den Eosinophilen genau über diese Zellen, die in die Organe hineingehen, die die Organe infiltrieren und zu einer mitunter beträchtlichen dauerhaften und nicht mehr rückkehrbaren Organschädigung führen.

Ich möchte noch einmal allen voran insbesondere die Lunge mit potenzieller Lungenfibrose und das Herz, auch mit Fibrose, kardialen Thromben, Sekundärkomplikationen, Schlaganfällen nennen. Ich könnte mit Daten aus unserem eigenen Register aufwarten, aber ich glaube, das gibt es gar nicht her. – Es ist bei Infiltration insbesondere viszeraler Organe und der Multiorganbeteiligung eine absolut potenziell über wenige Jahre lebensbedrohliche und erhebliche Komorbidität und Mortalität verursachende Erkrankung.,

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend Herr Wernitz.

**Herr Wernitz (GlaxoSmithKline):** Die HES-Flares sind tatsächlich eine wichtige und spannende Frage. Sie waren vergleichbar. In der Vergangenheit wurde geschaut, ob der Patient letztlich eine klinische Verschlechterung der Symptomatik hatte, die eine therapeutische Konsequenz im Sinne von Zugabe OCS oder Immunsuppressiva hatte. Die Krankenakten mussten dahin gehend vollständig sein, sodass man das evaluieren konnte. Das war definitiv vergleichbar.

Während der Studie gab es ein weiteres HES-Flare-Kriterium. Aus Sicherheitsgründen wurde verblindet, weil die Eosinophilen per se den Körper angreifen und die massive Erhöhung der Eosinophilen-Zahl zu Organschädigungen führen kann. Die Eosinophilen-Zahlen wurden deshalb verblindet monitoriert, und es gab einen verblindeten Prüfarzt, der gegebenenfalls notfallmäßig Kortison geben konnte, wenn die Eosinophilen das Zweifache des Basiswertes überstiegen haben oder einen Wert von plus 2.500 vom Ausgangswert hatten. Dieses Kriterium ist während der Studienzeit hinzugekommen. Das war vorher nicht. Das heißt, wenn wir jetzt eine Reduktion der Flares sehen, ist der Effekt eher unterschätzt, weil vor Studieneinschluss nicht danach gesucht wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wernitz. – Ich gebe zurück an Herrn Niemann. Wenn dieser Teil der Frage zufriedenstellend beantwortet ist, dann bitte den zweiten Teil, ansonsten eine Nachfrage.

**Herr Dr. Niemann:** Ja, eine Nachfrage dazu: Vor Studienbeginn war eine Reduktion der Therapie möglich, und die kann auch zu einem Flare führen. Das war in der Studie meines Erachtens so nicht möglich, weil die Begleittherapie stabil gehalten werden sollte. Wenn ich es richtig gelesen habe, war vor Studienbeginn ein Schub möglich, definiert über die Bluteosinophilen, die zur Therapieeskalation geführt haben, sodass ich Unterschiede bei der Schubdefinition vor und während der Studie sehe. Können Sie das noch einmal kommentieren?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wernitz.

**Herr Wernitz (GlaxoSmithKline):** Therapieeskalation war das gleiche. Das war auch ein Schubkriterium. Wenn zur OCS-Gabe während des Studienzeitraums zusätzlich eine

immunsuppressive oder zytotoxische Therapie gegeben wurde, dann wurde das auch als HES-Flare gewertet. Insofern ist das vergleichbar. Das andere ist: Der Versuch ist immer, wenn man einen Patienten auf Immunsuppressiva oder Glucocorticoide hat, von diesen potenziell mit Nebenwirkungen behafteten Arzneimitteln herunterzukommen und sie entsprechend herunter zu titrieren. Das kann ein HES-Flare induzieren.

Die Einschlusskriterien waren so, dass die Patienten mindestens zwei HES-Flare-Schübe gehabt haben mussten. Davon durfte aber maximal einer durch eine Dosisreduktion zustande gekommen sein. Insofern sehen wir schon die Vergleichbarkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Wernitz. – Herr Reiter ergänzend.

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Ich möchte kurz etwas ergänzen. Wir haben heute bei der Planung klinischer Studien wahnsinnige Probleme bei der Definition guter Endpunkte. Der gute Endpunkt ist immer ein quantifizierbarer Endpunkt. Wenn ich das zum Beispiel bei Erkrankungen wie Pleuraerguss oder Ascites sehe, das kann man alles nicht richtig messen. Wir haben in der Hämatologie immer gerne Blutwerte. Dann kann man ganz klar sagen, die Thrombozyten sind so hoch oder niedrig oder Hb. Bevor ich diese Studie gesehen habe, hätte ich mich auch schwer getan, hier einen guten Endpunkt zu finden, denn wir können trotz alledem bei dieser Erkrankung den Endpunkt der Progression oder des Überlebens wählen. Also brauche ich während der Studie einen messbaren Endpunkt. Was eignet sich besser als der Eosinophile selbst und in seiner Zahl? Man kann diskutieren, ob man 1.000 oder 1.500 genommen hätte, aber ich finde die Zahl 1.000 absolut adäquat, auch mit der Quantifizierung der Flares.

Ich gebe dem Vertreter der gesetzlichen Kassen durchaus recht, dass man sagen könnte, dass vielleicht die Definition des Flares in der Vorgeschichte des Patienten etwas anders gesehen wurde als in der Studie, aber wir haben doch auch hier eine placebokontrollierte randomisierte Studie mit einer absoluten Vergleichbarkeit dieser Dinge. Ich meine, es war an der Zeit, dass man das festlegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Reiter. – Herr Niemann, noch einmal zurück an Sie.

**Herr Dr. Niemann:** Vielleicht noch einmal zur Klarstellung: Mir ging es darum, ob dieser Vergleich vor und während der Studie adäquat ist oder nicht. – Jetzt die andere Frage zu dem initialen Punkt der klonalen Hypereosinophilie. Es wurde klar gesagt, dass wir diese Patienten hier nicht betrachten. Dazu die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Inwiefern ergibt sich das aus der Zulassung? Sind diese Patienten mit klonaler Hypereosinophilie nicht von der Zulassung umfasst?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Wernitz hat sich gemeldet. Die Frage ging an den pU, Herr Reiter. Danach kommen Sie.

**Herr Wernitz (GlaxoSmithKline):** Vielen Dank. – Noch einmal zu dieser HES-Rate ergänzend: Das war supportiv. Ich sage einmal, der primäre Endpunkt war: Die HES-Schübe wurden auf diverse Arten reduziert, und das ist der Vergleich zwischen den beiden Gruppen während der Studiendauer, auch die Zeit bis zum ersten Schub, wo wir überall einen erheblichen Zusatznutzen haben. Der Prä-Post-Vergleich ist supportiv, aber auch sehr schön illustrativ.

Was das Anwendungsgebiet angeht: Die Zulassung ist für das hypereosinophile Syndrom. Es ist aber bekannt, dass bei der FIP1L1-Tyrosinkinase-Fusionsgenmutation das Imatinib ein zugelassenes Arzneimittel und damit Therapie der ersten Wahl ist. Das heißt, kein Arzt – das haben wir heute schon mehrfach gehört, dass es alles Spezialisten sind, die solche Patienten therapieren – würde mit dieser Umlagerung auf die Idee kommen, als erstes Mepolizumab anzuwenden. Die Zulassung ist das Gesamte, nicht nur das Anwendungsgebiet. Es gibt in der Fachinformation ganz klar den Hinweis, dass die Patienten mit dieser Mutation aus den Studien ausgeschlossen waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt wieder Herr Professor Reiter. Sie haben das auf die Eingangsfrage im Prinzip schon ausgeführt. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Ein kleiner Kritikpunkt an dieser Studie war, dass es nicht nur FIP1L1-PDGFR-A gibt, sondern dass wir insgesamt über 70 verschiedene Fusionsgene kennen, inzwischen ein riesiges Panel an Mutationen. Das ist eine ähnliche Situation, wie Sie sie sicher aus dem Bronchialkarzinom kennen. Was man aber ganz klar sagen muss, ist: Sowohl das Muster der Organbeteiligung als auch die hervorragenden Möglichkeiten hier in Deutschland für eine adäquate genetische Diagnostik sollten es – ich sage einmal – bei mindestens 90, 95 Prozent der Fälle vermeiden, dass bei einem Patienten versehentlich klonale versus reaktive Eosinophilie diagnostiziert wird. Aber was ein viel wichtiger Punkt ist: Die klonale Eosinophilie spricht nicht auf Kortison an. Wenn ich einen Patienten mit einer Eosinophilie habe und als Experte immer noch unschlüssig bin, ob es klonal oder reaktiv ist – das kann immer noch passieren –, dann gebe ich dem Patienten ein paar Wochen Kortison. Wenn ähnlich wie beim HES nach einer oder zwei Wochen keine Eosinophilen mehr da sind, handelt es sich definitiv um eine nicht klonale Eosinophilie. Wir benutzten das in diesen schwierigen Fällen sogar als diagnostisches Kriterium.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich wusste nicht, dass die nicht auf Kortison ansprechen. – Entschuldigung.

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Ein wenig schon, aber nicht das, was Sie da sehen, dass der Patient 3.000 Eosinophile hat, Sie geben zwei Wochen Kortison, dann ist das null. So etwas passiert Ihnen bei der klonalen Eosinophilie nicht. Das passiert Ihnen, wenn Sie das Glivec, das Imatinib, geben. Wenn der Patient klonale Eosinophilie hat und er bekommt Glivec, dann kann es passieren, dass dieser FIP1L1-PDGFR-A-Fusionsgen-positive Patient auch keine Eosinophilen hat. Manchmal versuchen wir, das über das Ansprechen auf Imatinib herauszufinden, wenn es einmal in einem von 20 Fällen trotz der Seltenheit dieser Erkrankung noch einmal ein ganz spezieller Fall ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Niemann, ist es okay, oder haben Sie eine Nachfrage?

**Herr Dr. Niemann:** Nein, vielen Dank erst einmal.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wenzel-Seifert, bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich wollte kurz auf einen Punkt zurückkommen, der uns auch beschäftigt hat. Frau Preukschat hat schon nach den 26 Prozent gefragt, die nicht systemisch mit OCS bei Studieneinschluss behandelt wurden, auch nicht mit Immunsuppressiva. Das Anwendungsgebiet lautet „unzureichend kontrolliertes HES“. Ich habe die Diskussion jetzt so verstanden, deshalb versuche ich, das noch einmal zusammenzufassen, dass sich das „unzureichend“ nicht auf dauerhafte Symptome bezieht, sondern auf die Anzahl der Schübe, die die Patienten vorher hatten, nehme ich an, analog zum Asthma eine systemische Therapie stattfindet, wenn so ein Schub kommt, abhängig – und das ist meine Frage – von der Organbeteiligung zwischen den Schüben keine systemische Therapie notwendig ist, weil man dann gegebenenfalls topisch, vor allem bei Lungen- und Hautbeteiligung, therapieren kann. Habe ich das richtig verstanden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu etwas sagen? – Dann sind wir wieder bei Herrn Professor Reiter. Herr Wernitz hat sich bewegt, er bekommt als Nächstes das Wort. Herr Reiter.

**Herr Prof. Dr. Reiter (DGHO):** Ich finde, dass das gerade sehr gut zusammengefasst war. Ich habe die Heterogenität der Erkrankung schon erwähnt. Wir haben Patienten, die – ich sage einmal in Anführungszeichen – vielleicht „nur Sinusitis“, also im Sinne von eosinophiler Sinusitis, plus anfallartiges Asthma bronchiale haben. Diese Patienten sind in Betreuung und haben praktisch schon zwei Organe beteiligt. Wir finden Eosinophile dann tatsächlich in beiden Organen. Es ist auch der Wunsch der Patienten. Wer von Ihnen Arzt ist, weiß genau,

wenn Sie beim Patienten zum ersten Mal das Wort des systemischen Steroids erwähnen, kann es passieren, dass der Patient lieber nicht mehr zu Ihnen kommt. Wir versuchen natürlich, das zu vermeiden. Aber das klappt nicht immer. Einen solchen Patienten kann man durchaus in Rücksprache mit dem behandelnden HNO- oder Lungenfacharzt versuchen – Sie kennen auch die Indikation von Mepolizumab beim eosinophilen Asthma. Auch da müssen erst die Steroide ausgeschöpft sein, bevor ich das geben darf.

Natürlich sind die inhalativen Steroide und Betamimetika durchaus ausreichende Medikamente zur Behandlung dieser Erkrankung, und ich würde das als Stufentherapie bezeichnen. Die erste Stufe ist topisch inhalativ, die zweite Stufe ist vielleicht Steroid-Monotherapie, und die dritte Stufe ist Steroide plus Immunsuppressiva. Ich würde das gerne einmal so formulieren, aber auch in Leitlinien unterliegen wir strengsten Richtlinien. Und ohne klinische Studie – Ich meine, man kann das einmal als Expertenmeinung kundtun, aber das ist letztlich nicht genau festgelegt. Ich sehe das Mepolizumab jetzt in der Mitte in dieser Entscheidung, bevor ich überhaupt an Immunsuppressiva oder an andere Dinge denke, dass ich das einsetzen kann, und wir machen es inzwischen so. Ich würde hoffen, dass wir bei den Patienten, die zwischen Stufe 1 und 2 sind, vielleicht in Zukunft – ich kenne erst zwei Patienten mit einer Mepolizumab-Monotherapie – sogar ohne orale Kortikosteroide auskommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Reiter. – Herr Wernitz.

**Herr Wernitz (GlaxoSmithKline):** Ich wollte das unterstreichen. HES hat einen phasenförmigen Verlauf, und dass Patienten unzureichend kontrolliert waren, besteht auf der Tatsache, dass die Patienten zwei Schübe im letzten Jahr hatten. Beim Kortison ist die allgemeine Grundregel: so viel wie nötig, und wenn es nötig ist, so wenig wie möglich. Insofern ist es immer das Ziel, das Kortison abzusetzen. Beim schweren eosinophilen Asthma sind wir mittlerweile so weit, wo sich die Biologika etabliert haben, dass es, wenn man Kortison davor einsetzt, quasi fast schon als Kunstfehler anzusehen ist und man sich diesbezüglich rechtfertigen muss.

Ich wollte ergänzend noch etwas zu den klonalen Umlagerungen sagen: HES ist eine seltene, schwerwiegende und gegebenenfalls lebensbedrohliche Erkrankung, bei der die Therapieoptionen eingeschränkt sind. Insofern versucht man vieles aus der Not heraus im individuellen Heilversuch. Der G-BA hat in seiner Frühberatung zur Therapie nach Maßgabe des Arztes gesagt, auch Imatinib könnte da gegebenenfalls zur Anwendung kommen. Das ist in unserer Studie auch erfolgt, was dafür spricht, dass alle Patienten in der Studie wirklich patientenindividuell therapiert und alle Optionen ausgeschöpft wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wernitz. – Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann dürfen Sie, Herr Diessel, wieder kurz zusammenfassen, und dann sehen wir uns in 20 Minuten zur dritten Anhörung. Herr Diessel, bitte.

**Herr Diessel (GlaxoSmithKline):** Sehr geehrter Herr Prof. Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für Ihre Fragen und die Diskussion. Aus Sicht von GSK bleibt festzuhalten: Bei HES handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit schweren Symptomen. Zweitens. Die heutigen Diskussionen haben bestätigt, wie sehr bei HES eine zielgerichtete-kausale Therapie gebraucht wird. Drittens. Die von uns vorgelegten Daten zeigen signifikante und eindeutige Vorteile für Mepolizumab gegenüber den bisherigen Therapieoptionen. Wir sehen Vorteile in der Morbidität und Lebensqualität, aber auch besonders Vorteile durch den geringeren Einsatz von OCS und die erhebliche Reduktion der HES-Schubrate.

Wir beantragen daher einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Mepolizumab im Vergleich zur zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe. – Vielen Dank und bis gleich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Wir hören uns gleich wieder. An die Kliniker und an die, die uns jetzt verlassen, herzlichen Dank. Schönen Resttag!

Schluss der Anhörung: 13:11 Uhr