

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Mepolizumab (D-746)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses  
am 11. April 2022  
von 13:29 Uhr bis 14:48 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Diessel

Herr Dr. Wernitz

Herr Renninger

Frau Weihing

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

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Herr Dr. Luckhaupt

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

Herr Prof. Dr. Reiter

Angemeldeter Teilnehmender für das **Klinikum rechts der Isar TU München (MRI TUM)**:

Herr PD Dr. Chaker

Angemeldeter Teilnehmender für das **Klinikum Wiesbaden**:

Herr Prof. Dr. Klimek

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Herr Phi Long Dang

Frau Surmund

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi Aventis Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Atenhan

Herr Azabdaftari

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

Herr Dr. Rasch

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir sind 30 Sekunden vor der Zeit, aber wir können schon mit den Formalien beginnen. Ich begrüße Sie, sofern heute erstmals hier zugeschaltet, ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns wieder im Anhörungsmarathon. Wir haben die dritte Anhörung zu Mepolizumab, jetzt in einem neuen Anwendungsgebiet, chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen. Basis der Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Februar 2022 und selbstverständlich das zugrunde liegende Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Zu der Dossierbewertung des IQWiG haben wir Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer, also von GlaxoSmithKline, von weiteren pharmazeutischen Unternehmen, namentlich Sanofi Aventis Deutschland und AstraZeneca, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, vom Ärzteverband Deutscher Allergologen sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller bekommen.

Ich muss die Anwesenheit feststellen, weil wir Wortprotokoll führen. Für GSK sind zugeschaltet Herr Diessel, Herr Dr. Wernitz, Herr Renninger und Frau Weihing, für die AkdÄ Herr Professor Dr. Mühlbauer und Herr Dr. Luckhaupt, von der DGHO Herr Professor Dr. Reiter – Herr Privatdozent Dr. Chaker vom Klinikum rechts der Isar ist noch nicht eingeloggt –, des Weiteren vom Klinikum Wiesbaden Herr Professor Dr. Klimek, für AstraZeneca Herr Phi Long Dang und Frau Surmund, für Sanofi Frau Dr. Atenhan und Herr Azabdaftari sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Herr Diessel, Sie erhalten heute zum dritten Mal das Wort zu einer Einführung.

**Herr Diessel (GSK):** Sehr gerne. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundlichen einleitenden Worte. Ich darf kurz für die neu Hinzugekommenen unser Team und mich vorstellen. Wir haben einerseits den altbekannten Herrn Dr. Martin Wernitz aus der Medizin. Neu dabei ist Frau Julia Weihing aus dem Market Access. Herr Marius Renninger kommt aus der Biostatistik. Ich bin Matthias Diessel; ich leite den Bereich Market Access bei GSK.

Mepolizumab wurde erstmals 2015 im Anwendungsgebiet schweres refraktäres eosinophiles Asthma bei Erwachsenen zugelassen. Für diese Anhörung ist folgende aktuelle Indikationserweiterung relevant: die schwere chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen, kurz CRSwNP. Ich möchte drei Aspekte ansprechen: das Erkrankungsbild, das Ziel der Therapie und die bisherigen Therapieoptionen sowie die Studienergebnisse zu Mepolizumab.

Erstens, zum Erkrankungsbild. Die chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen ist mit schwerwiegenden, äußerst belastenden Symptomen verbunden. Die Erkrankten leiden unter Blockierung der Nasenwege, ständig und stark laufender Nase, Einschränkung der Nasenatmung und einer starken Beeinträchtigung des Geruchssinns.

Zweitens, Ziel der Therapie und bisherige Therapieoptionen. Das Ziel der Therapie bei chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen geht in zwei Richtungen, zum einen, eine Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität zu erreichen, zum anderen, Operation der Nasenpolypen zu vermeiden oder ihre Zahl zu verringern. Welche Therapieoptionen gibt es? Als Erstlinientherapie kommen intranasale Kortikosteroide zum Einsatz. Sie sind zur lokalen Behandlung von Symptomen geeignet. Sie wirken jedoch nicht gegen die zugrunde liegende systemische Entzündung. Auch systemische Kortikosteroide können eingesetzt werden. Sie können die Symptome kurzzeitig lindern. Systemische Kortikosteroide können allerdings mit schweren Nebenwirkungen verbunden sein, daher der nur kurze Einsatz. Mepolizumab ist dabei das erste spezifisch gegen die schwere CRSwNP zugelassene Biologikum, das auf IL-5 wirkt, das der Schlüsselbotenstoff bei der CRSwNP ist. Mepolizumab bekämpft damit spezifisch die der

Erkrankung zugrunde liegende Entzündung. Mepolizumab deckt damit den hohen therapeutischen Bedarf bei erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Drittens, die Studienergebnisse zu Mepolizumab. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab in der Indikation CRSwNP wurde die randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie SYNAPSE mit mehr als 400 Patienten zugrunde gelegt. Hierbei wird Mepolizumab mit der zVT intranasale Kortikosteroide direkt verglichen. Die Kriterien des Vergleichs waren die patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse. Ich möchte hervorheben, dass in der Studie SYNAPSE schwer erkrankte Patienten eingeschlossen waren. Alle hatten schon vor der Studie eine Nasenpolypenoperation. Die Krankheit war so schwerwiegend, dass die Patienten bei Studieneinschluss den Bedarf für eine erneute Operation hatten.

Die Ziele der SYNAPSE-Studie waren für die Patienten bedeutsam. Es sollte erreicht werden, dass die Patienten mehr Zeit bis zur nächsten Operation gewinnen, dass die Zahl der Operationen insgesamt reduziert werden kann. Erreicht wurde der Zeitgewinn bis zur nächsten Operation, es gab eine signifikante Bestätigung mit einer Risikoreduktion von mehr als 50 Prozent. Dabei war der Endpunkt „Zeit bis zur Nasenpolypenoperation“ von der in der Dossierbewertung kritisierten Ersetzungsstrategie nicht betroffen. Der Endpunkt „weniger Operationen“ wurde ebenfalls signifikant erreicht. Der Anteil der Nasenpolypenoperationen konnte von 23 Prozent in der Kontrollgruppe auf 9 Prozent unter Mepolizumab mehr als halbiert werden.

Patienten mit CRSwNP leiden – ich hatte es eingangs kurz beschrieben – erheblich unter den Symptomen ihrer Krankheit. In der SYNAPSE-Studie zeigte Mepolizumab positive, signifikante, klinisch relevante und zum Teil erhebliche Effekte. Die Belastung konnte deutlich gelindert werden: durch eine Verbesserung des Nasenpolypenscores, durch eine Steigerung der Ansprechrate von 28 auf 50 Prozent, deutliche und positive Effekte für nasale Obstruktion, für die Reduktion des nasalen Ausflusses, des Schleims im Rachenraum und des Schmerzes bzw. Druckgefühls im Gesichtsbereich sowie für den Geruchssinn. Auch der Endpunkt SNOT-22 zeigt, dass Mepolizumab die Symptome und zudem die krankheitsspezifische Lebensqualität der Patienten verbessert hat. Hier wurde der Anteil der Responder um mehr als 30 Prozent signifikant erhöht. Die positiven Effekte von Mepolizumab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität werden durch die Ergebnisse aus dem Fragebogen SF-36 bestätigt. Es zeigten sich deutliche Vorteile von Mepolizumab im Vergleich zu einer Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden. In der Studie zeigte Mepolizumab außerdem ein sehr gutes Verträglichkeitsprofil gegenüber intranasalen Kortikosteroiden allein. Diese Studienergebnisse zur Verträglichkeit fügen sich gut in die Ergebnisse von Studien aus anderen Indikationsgebieten ein, und sie werden aus den Erfahrungen aus dem klinischen Alltag in anderen Indikationen bestätigt.

Es geht um die Frage, ob für Mepolizumab ein medizinischer Zusatznutzen im Vergleich zur zVT intranasale Kortikosteroide bei Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, vorliegt. Die vorliegende Dossierbewertung hat aus der SYNAPSE-Studie einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet, da unklar sei, wie sich die ersetzten Daten nach der Nasenpolypenoperation auf die Effekte auswirken. Wir sind überzeugt, dass die vorgenommenen Ersetzungen von Daten nach der Operation notwendig waren, um eine Quantifizierung des Behandlungseffekts von Mepolizumab gegenüber der Standardtherapie zu ermöglichen und die Vermischung von Effekten zu vermeiden. Aus Sicht von GSK liegt daher für Mepolizumab ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen vor, da alle in der Studie beobachteten Effekte eindeutig und zweifelsfrei quantifizierbar sind. – Vielen Dank. Wir freuen uns auf Ihre Fragen und Diskussionen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Diessel, für diese Einführung. – Ich knüpfe an Ihren einführenden Vortrag an und hätte zwei Fragen an die Kliniker. Sie hatten auf

die Verlängerung des Zeitraums zwischen zwei Operationen hingewiesen. Wie ist der Stellenwert einer operativen Intervention im vorliegenden Anwendungsgebiet? Wie häufig ist ein Eingriff notwendig?

Zweite Frage. Wie sehen Sie den Stellenwert der Biologika, insbesondere Dupilumab und Omalizumab, als Add-on-Therapie zu den intranasalen CS? Gelten alle Patienten innerhalb des Patientenkollektivs mit schwerer CRSwNP und Versagen auf intranasale Kortikosteroide und/oder OP als unkontrollierbar oder schwer kontrollierbar und kommen damit für Biologika infrage? Oder gibt es auch Patienten in dieser konkreten Situation, die in der klinischen Praxis dennoch nicht für eine Add-on-Therapie mit Biologika infrage kommen? – Das wäre etwas, was mich eingehend interessiert.

Die erste Wortmeldung kommt von Herrn Mühlbauer. – Herr Privatdozent Dr. Chaker ist mittlerweile zugeschaltet. Er hat gerade noch operiert. Herr Chaker, seien Sie herzlich begrüßt! – Herr Mühlbauer, Sie haben das Wort.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Einen schönen guten Tag aus Bremen! Ich möchte mich kurzfassen und, wenn Sie erlauben, Herr Hecken, das Wort an unseren Kliniker, Herrn Dr. Luckhaupt, weitergeben. Wir haben keine Zweifel, dass ein wirksames Prinzip in das therapeutische Armamentarium hinzugekommen ist. Insbesondere wird Herr Dr. Luckhaupt schildern, warum wir tatsächlich erwarten, dass eine Verringerung insbesondere von wiederholten Nasenpolypenoperationen dadurch möglich wird, was sowohl den Kliniker als auch den Patienten freut.

Allein methodisch haben wir Zweifel, ob zum jetzigen Zeitpunkt der Zusatznutzen wirklich quantifiziert werden kann. Herr Diessel hat darauf hingewiesen, dass die Firma es nicht so sieht, dass die Ersetzungsstrategie ein Verzerrungspotenzial bietet. Die AkdÄ schließt sich dem IQWiG an. Wir sehen sehr wohl ein Verzerrungspotenzial. Insbesondere bedeutet die Wertung des schlechtesten gemessenen Wertes vor Operationen letztendlich ein gewisses Verzerrungspotenzial, was eine Überschätzung des Therapieeffektes darstellen kann. Deshalb halten wir zum gegenwärtigen Zeitpunkt mit dieser Studie das Ausmaß des Zusatznutzens noch nicht für quantifizierbar.

Vielleicht darf ich, wenn Sie erlauben, Herr Hecken, das Wort an Herrn Luckhaupt weitergeben. Er wird noch eine Anmerkung zur Kritik des IQWiG an der Aspirin-Thematik geben. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Bitte schön, Herr Luckhaupt.

**Herr Dr. Luckhaupt (AkdÄ):** Vielen Dank. – Herr Hecken, Sie haben primär nach den Operationen gefragt. Die Operationsindikation muss, wie immer in der Medizin, streng gestellt werden. Diese Indikation ergibt sich bei Patienten mit einer chronisch polypösen Rhinosinusitis dann, wenn eine konservative Therapie nicht zu einer ausreichenden Linderung der Beschwerden – sprich: Riechstörung, Nasenatmungsbehinderung etc. – geführt hat. Ausnahme wäre nur eine Komplikation. Es gibt in seltenen Fällen Komplikationen wie zum Beispiel orbitale Komplikationen. Das ist mehr bei nichtpolypöser Rhinosinusitis chronischer Art der Fall. Davon abgesehen, wird die Indikation dann gestellt, wenn eine ausreichend lange konservative Therapie – sprich: intranasales Steroid, wie vom G-BA angegeben, mit Budesonid und Mometason in Verbindung mit intranasalen Kochsalzspülungen – keine ausreichende Linderung bringt. Kommt es zu bakteriellen Superinfektionen – das ist bei diesem Krankheitsbild relativ selten –, dann wird man für einige Tage gezielt systemisch antibiotisch behandeln. Ein Problem bei diesem Krankheitsbild ist, dass es im Endeffekt ein Krankheitsbild ist, das die Patientinnen und Patienten ihr Leben lang begleitet. Man kann es nicht eben so wegmachen. Im Grunde genommen legen wir in der HNO großen Wert darauf, dass sich die OP-Indikation im Wesentlichen von der Beschwerdesymptomatik der Patienten trotz ausreichender konservativer Therapie ergibt. Ich persönlich habe 40 Jahre klinische HNO-Erfahrung und weit mehr als 1.000 Opera-

tionen dieser Art gemacht. Es gibt eine Patientengruppe, die trotz aller Bemühungen konservativer Art, regelmäßiger Kontrollen mehrfach operiert werden muss. Es ist eine Operation, die an der Schädelbasis stattfindet. Wenn ich dort fünf- oder sechsmal operiere, sind diese Operationen, auch wenn ich viel Erfahrung habe und mit der modernen mikroendoskopischen Technik und mit CT-Diagnostik, die vorher zwingend sein muss, auch mit Navigationssystemen, die es heute gibt, arbeite, nicht ganz ohne Risiko. Auch bei einem erfahrenen Operateur kommt es immer wieder zu Rezidiven. Insofern ist das ein ganz wichtiges Thema. Wir haben bei den Patienten, bei denen trotz korrekter mikroendoskopischer Operation immer wieder ein Rezidiv auftritt – wenn man nicht die nächste Nachoperation bei einer entsprechenden Symptomatik- und Beschwerdelage in Betracht zieht –, nur die Chance, wiederum mit Kortison und dem Üblichen, was wir bisher hatten, weiterzubehandeln. Jetzt haben wir die Biologika. Die SYNAPSE-Studie hat uns gezeigt, dass in der Therapiegruppe zum einen der Nasenpolypscore gebessert wurde und zum anderen die Zahl erforderlicher Operationen gesenkt werden konnte. Die Biologika sind bei diesem Krankheitsbild deswegen so wichtig, weil wir bei diesen monoklonalen humanisierten Antikörpern in das ursächliche Krankheitsgeschehen mehr eingreifen, als wir das bisher zum Beispiel mit dem Steroid konnten. Das muss man ganz klar sagen. Insofern sind wir in der HNO – das ist etwas, womit eine HNO-Klinik jeden Tag zu tun hat – optimistisch, dass wir dadurch, unabhängig von der Studie, in Zukunft Operationen einsparen werden.

Bei dem, was das IQWiG angemerkt hatte, der Sache mit der Acetylsalicylsäure-Desaktivierung, bei der sogenannten ASS-Intoleranz, ist es so, dass wir in Deutschland das nicht routinemäßig in den HNO-Praxen und -Kliniken durchführen. Diese Therapie kann auch Nebenwirkungen machen. Es gibt HNO-Kliniken, die sich damit intensiver beschäftigen. Die meisten der 150 deutschen HNO-Kliniken machen das nicht routinemäßig. Es ist eine Maßnahme, die für den Patienten über längere Zeit durchgeführt werden muss. Sie müssen das am Anfang eng kontrollieren. Herr Klimek wird es sicherlich machen, aber in vielen HNO-Praxen ist das nicht Standard. Wir sehen bei Patientinnen und Patienten nach Aspirin-Desaktivierung trotzdem immer wieder erneutes Polypenwachstum. Das muss man einschränkend sagen. – So viel dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Luckhaupt. – Herr Professor Klimek, Sie haben sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Klimek (Klinikum Wiesbaden):** Vielen Dank, lieber Herr Hecken. – Zunächst einmal darf ich Herrn Luckhaupt zustimmen, dass wir es hier mit einem Krankheitsbild zu tun haben, bei dem es trotz aller konservativen Bemühungen einen Kreis von Patienten gibt, für die letztlich nur ein solches Biologikum als Therapieoption übrig bleibt. Bislang haben wir diese Patienten dauerhaft mit systemischen Steroiden, verbunden mit teilweise ganz erheblichen Dauerschädigungen, behandelt. Es gab keine andere Möglichkeit. Ich selbst kenne Patienten, die Operationen in zweistelliger Zahl durchlitten haben. Es ist genau so, wie Herr Luckhaupt das dargestellt hat: Mit jedem neuen Eingriff steigt das Risiko für intrakranielle und orbitale Komplikationen und Ähnliches. Man muss sagen: Die Alternative ist wirklich hervorragend; dankenswerterweise haben wir diese Alternative.

Zu der ASS-Desaktivierung. Wir führen das in Wiesbaden regelmäßig durch, teilweise auch mit Erfolg. Aber es ändert nichts an der Tatsache, dass es auch hier einen erheblichen Teil von Patienten gibt, denen wir hiermit nicht helfen können. Dies ist der Teil, der wiederum für ein Biologikum infrage kommt. Die vorliegende Studie, die hier schon zitiert wurde, spiegelt in meinen Augen am besten die Versorgungsrealität wider. Wir haben Vergleichsbiologika, bei denen diese sehr stark betroffenen Patienten nicht eingeschlossen waren. Hier waren alle schon voroperiert. Es war letztlich eine Negativauswahl von Patienten. Bei dieser Gruppe der besonders schwer betroffenen Patienten eine entsprechende Wirksamkeit zu zeigen, ist klinisch sehr überzeugend und entspricht dem, was wir in der Versorgungsrealität benötigen. Ich sehe für diese spezielle Gruppe tatsächlich einen erheblichen Zusatznutzen gegeben, den wir

mit allen anderen therapeutischen Möglichkeiten – darin schließe ich die Operationen ein – heute nicht erreichen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Klimek. – Jetzt hat sich Herr Chaker gemeldet. Bitte schön, Herr Chaker.

**Herr Dr. Chaker (MRI TUM):** Schönen guten Tag! Ich bitte um Entschuldigung. Ich habe ein Büro, das stärker frequentiert wird. Ich hoffe dennoch, ich bin gut zu verstehen. Ich bitte auch um Entschuldigung, dass ich etwas zu spät ins Meeting gekommen bin. Das ist der Alltag an einer Universitätsklinik für einen Oberarzt.

Ich freue mich sehr, welche Möglichkeiten wir mit diesen neuen Therapeutika haben. Ich glaube, wir sollten uns bei allen durchaus zu diskutierenden Kritikpunkten am Studiendesign – sowohl Vor- als auch Nachteile – auf das fokussieren, worum es wirklich geht. Wir haben eine Patientengruppe, die an einer Systemerkrankung leidet. Die wenigsten dieser Patienten haben allein Nasenpolypen. Vielmehr haben sie Komorbiditäten. Was Henne und was Ei ist, ist uns überhaupt nicht klar. Viele dieser Patientinnen und Patienten haben zum Beispiel eine Analgetikaintoleranz vom NSAR-Typ, was man als Aspirin-Intoleranz bezeichnet. Die bisherigen Therapieversuche, die teilweise, allerdings mit nicht überzeugender Evidenz, auch international immer wieder angegangen worden sind, eine ASS-Desaktivierung, ist kein Game Changer. Man muss auch verstehen, dass die ASS-Intoleranz in Wirklichkeit Ausdruck einer chronischen inflammatorischen systemischen Reaktion ist. Das Interessante daran ist, dass Patienten, die mit verschiedenen Biologika behandelt werden, diese ASS-Intoleranz plötzlich verlieren. Das zeigt, dass es sich um ein inflammatorisches Epiphänomen handelt.

Es ist nicht das einzige inflammatorische systemische Feature, das wir beobachten können. Diese Patienten haben teilweise Asthma. Man weiß manchmal nicht, was schlimmer ist: Sind es die Polypen, oder ist es das Asthma? Sie schlafen schlecht. Sie haben ein reduziertes körperliches Aktivitätsniveau, kürzere Aufmerksamkeitsspannen. Sie haben insgesamt eine durchaus gesteigerte Affinität zu anderen psychosozial kompromittierenden Erkrankungen inklusive Depressionen. Wir sehen teilweise Eingriffe in das Hormonsystem. Das ist breite klinische Erfahrung, das sind nicht die klassischen Highlights, die man epidemiologisch abhaken würde.

Jetzt kommt der nächste Punkt. Wir können einen großen Anteil der Patientinnen und Patienten in der First Line ansprechen und, wenn wir denen mit einer einfachen konservativen Therapie – topisch nasale Steroide, wirtschaftlich unproblematisch, keine großen Nebenwirkungen – nicht helfen können, sie operieren. Aber was machen wir mit denjenigen, die wir damit nicht erreichen, was machen wir mit denjenigen, die eine Systemerkrankung haben? Für die haben wir neuerdings, bereits seit 2019 in Deutschland zugelassen, das erste Biologikum. 2021, glaube ich, kam das zweite. Jetzt haben wir ein drittes, das ebenfalls vielversprechend ist. Was macht den Unterschied zwischen diesen Biologika aus? Ist das wirklich ein Punkt in einem Systemscore? Nein. Es sind unterschiedliche Patienten, die unterschiedlich gut auf die verschiedenen Biologika reagieren. Warum ist das so? Wir wissen es nicht. Der Job wäre eigentlich zurück zu uns in die Kliniken oder in die Wissenschaft, um zu schauen: Wie können wir durch eine funktionale Endotypisierung herausfinden, welche Patienten am meisten von der Operation profitieren? Was ist der beste Zeitpunkt für welches Treatment? Das haben wir alles nicht; wir haben diese Daten nicht. Wir arbeiten zwar daran, aber wir haben sie nicht. Das, was uns momentan bleibt, ist im Prinzip „Trial and Error“. Wir haben Patienten, die mit den bisher verfügbaren Biologika hervorragend eingestellt werden. Wir haben aber einige, die eine ausgeprägte eosinophile Grunderkrankung haben, die von einem antieosinophilen Wirkmechanismus profitieren können. Für diese Patienten brauchen wir Mepolizumab. Es ist möglicherweise nicht an jeder Stelle das perfekte Medikament. Es hat viele Stärken. Die SYNAPSE-Studie – da gebe ich Professor Klimek recht – reflektiert de facto die Versorgungsrealität, weil Patienten in diese Studie eingeschlossen worden sind, die eigentlich hoffnungslos waren. Auf

der anderen Seite muss man aber auch sagen: In einer grobgerechneten Metaanalyse ist es nicht der Wow-Effekt, aber wir haben substanzielle, sehr gute Wirksamkeiten gesehen, übrigens unabhängig davon – das ist das, was den Wissenschaftler in mir überrascht –, wie hoch die Basiseosinophilie im Blut ist. Das heißt, es eignet sich leider nicht als Biomarker, was das schönste und einfachste Tool für uns wäre. Das heißt, wir sind auf andere Dinge angewiesen.

Ein Aspekt ist mir noch wichtig. Zum einen haben wir distinkte Wirkmechanismen. Zum anderen haben wir das Problem, dass wir nicht vorhersehen können, welche Patienten wirklich profitieren. Was wir nicht machen sollten, ist, Dinge als „Standard of Care“ darzustellen, die das nicht sind. Die ASS-Desaktivierung ist kein „Standard of Care“ in Deutschland – das ist ganz wichtig –, aus meiner Sicht übrigens zu Recht. Das ist ein Gelehrtenstreit. – Vielen Dank für Ihre Zeit.

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

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Ich möchte kein neues Argument bringen. Ich stimme grundsätzlich all dem Gesagten zu. Aus klinischer Sicht sieht die AkdÄ das grundsätzlich ähnlich. Aber wir haben aufgrund der Datenlage, die wir vorfinden, zu entscheiden. Da gibt es Fragezeichen in der Methodik. Ich wiederhole nicht die Ersetzungsstrategie. Aber viele der Dinge sind ein Mixtum compositum zwischen tatsächlich beobachteten Effekten an den Patienten und Erwartungshaltung für die gesamte Population. Da wünsche ich mir als Wissenschaftler – um diesen Begriff aufzunehmen – eine etwas stabilere Datenlage. Wir haben keine Signale für Sicherheitsprobleme. Aber es handelt sich immerhin um eine Therapie, die in wesentliche Immunregulationen eingreift. Die Patienten werden jahrelang damit behandelt. Wir wollen ungern irgendwann eine unangenehme Überraschung erleben, was Infektionshäufigkeit angeht, was maligne Erkrankung angeht. Noch einmal: Wir haben keine Signale dafür. Aber wir haben auch keine jahrelange Erfahrung. Ich glaube, die Kliniker werden mir zustimmen, dass die Patienten, wenn das funktioniert, vermutlich Jahre, wenn nicht sogar viele Jahre damit behandelt werden. Dementsprechend ist ein Kritikpunkt des IQWiG und der AkdÄ vor allem an der Methodik: Wir brauchen eine bessere Datenlage für Mepolizumab, bevor wir den Zusatznutzen wirklich quantifizieren können. Dass er besteht, daran hat niemand der hier Anwesenden einen Zweifel. Wenn ich die Kritik aufgreife und auf das Verzerrungspotenzial hinweise, dann geschieht das nicht nur aus der Befürchtung, dass es unser Krankenversicherungssystem weiter finanziell belastet, sondern dass wir noch mehr Erfahrung damit brauchen und dass wir forschungsmäßig festere Pflöcke brauchen, bis wir tatsächlich den Zusatznutzen quantifizieren können. Deshalb bleiben wir dabei, dass das im Moment mit dem vorhandenen Datenmaterial nicht zu quantifizieren ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Mühlbauer. – Dazu hat sich zunächst Herr Chaker gemeldet. Als Oberarzt werden Sie jetzt richtig gequält, bevor Sie zur nächsten OP müssen. Die Chefs haben immer Zeit, die Oberärzte müssen operieren.

**Herr Dr. Chaker (MRI TUM):** Vielen Dank erst einmal für das Wort. Ich glaube, wir haben alle das gleiche an Workload zu bewerkstelligen. Das ist glücklicherweise gut verteilt. – Ich wollte einen einzigen Punkt matchen. Herr Professor Mühlbauer hat dankenswerterweise hervorgehoben, dass es sich um eine Dauertherapie handelt. Natürlich wissen wir schon aus dem Asthma bronchiale, wie segensreich die Effekte verschiedener Biologika, unter anderem auch Mepolizumab, sind. Es gibt frühere Studien. Als ich in London war, 2009, wurden erste Daten von Mepolizumab mit siebenfach erhöhter Dosis publiziert. Die ursprünglichen Dosen waren deutlich höher, 750 mg subkutan, vierwöchentlich, damals noch in der Asthma-Indikation. Ich werde das Argument des IQWiG nicht aufgreifen. Ich sehe das erheblich anders. Ich sehe die Verzerrungseffekte nur zugunsten des Präparates. Ich würde mich gerne biomathematisch überzeugen lassen, wenn es anders wäre. In Bezug auf potentielle langfristige Nebenwirkungen sehe ich weder ein Safety-Signal in dieser Studie, noch in Real Life Evidence aus dem Asthma.



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Chaker. – Nun kommt Herr Wernitz vom pharmazeutischen Unternehmer.

**Herr Dr. Wernitz (GSK):** Ich würde das zur Verträglichkeit Gesagte unterstreichen. Mepolizumab wurde in einem wirklich extensiven Studienprogramm untersucht. Wir haben mittlerweile mehr als 41 klinische Studien mit über 4.600 Patienten und 77.000 Patientenjahren durchgeführt. Darüber hinaus ist das Nucala seit 2015 zugelassen. Wir sind verpflichtet, Nebenwirkungen regelmäßig zu monitorieren, haben hier also jahrelange Erfahrung. Es gibt keinerlei Anlass, anzunehmen, dass es ernstzunehmende Nebenwirkungen gibt. Es gibt wie bei jedem Arzneimittel, das man injiziert, Reaktionen an der Einstichstelle. Ansonsten kommt es zu Rückenschmerzen und Nasopharyngitis, was aber auch an den Grunderkrankungen liegen kann. Wir haben mit 750 mg i. v. das Studienprogramm für Nucala begonnen. Auch da war überhaupt nichts zu sehen. Wir haben mittlerweile elf Jahre Daten aus dem Compassionate Use Program vom hypereosinophilen Syndrom. Da war auch nichts zu sehen. Von Asthma haben wir Langzeitdaten von 4,8 Jahren. Es gibt absolut keinen Anlass, wegen der Verträglichkeit Sorge zu haben. Das ist übrigens in anderen Indikationen ganz anders. Als Arzt in der Pharmaindustrie habe ich den Vorteil, in vielen Indikationen unterwegs sein zu dürfen. Bei den gastroenterologischen chronischen Erkrankungen – Colitis ulcerosa, Morbus Crohn – ist es in der Tat so, dass wir erhebliche Infektionsgefährdungen und teilweise auch erhöhte Malignomrisiken unter den Biologika haben. Das alles sehen wir hier nicht. Die Eosinophilen haben ihre normale Abwehrfunktion im Körper. Nucala normalisiert die Werte aus dem erhöhten Bereich und schaltet sie nicht gänzlich aus.

Ansonsten würden wir gerne noch etwas zur Ersetzungsstrategie sagen. Dazu bin ich allerdings nicht in der Lage, sondern mein Kollege, der Statistiker Herr Renninger, wenn das in Ordnung wäre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, dann soll er es tun. Bitte schön.

**Herr Renninger (GSK):** Danke schön. – Ich glaube, bei der Ersetzungsstrategie müssen wir ein Stück zurückgehen: Was war das Ziel der Studie? Was ist das Ziel der Nutzenbewertung? Das Ziel der Nutzenbewertung war, die Wirksamkeit von Mepolizumab als Add-on-Therapie zur Erhaltungstherapie gegenüber der zVT zu vergleichen. Die zVT, wie schon gesagt, besteht aus den intranasalen Kortikosteroiden und gegebenenfalls hohem CS. In der Studie waren Patienten eingeschlossen, die alle voroperiert waren, teilweise schon mehrfach voroperiert. Wir haben von den Klinikern gehört, dass eine Operation mit schwerwiegenden Komplikationen assoziiert sein kann, dass eine Operation nicht die inflammatorische Ursache der Erkrankung beseitigt. Es kommt häufig zu Rezidiven, sodass Patienten in ihrer Krankheitsgeschichte Operationen ansammeln. Wir haben auch gehört, dass bei wiederholten Operationen das Risiko für Komplikationen immer weiter ansteigt. Deshalb ist es laut Leitlinie ein übergeordnetes Ziel der Erhaltungstherapie, Operationen zu vermeiden. Wenn eine Operation trotzdem stattfindet, dann hat die Erhaltungstherapie erst einmal ihr Ziel nicht erreicht. Der negative Outcome, das Nichtansprechen auf die Erhaltungstherapie, wird mit der Ersetzungsstrategie, mit dem Nichtansprechen, Non-Responder, in der Analyse widerspiegelt. Die Ersetzungsstrategie findet in beiden Armen statt und betrifft nur 16 Prozent der Patienten in der Studie.

Weiterhin ist zu erwähnen, dass das das standardmäßige Vorgehen im Anwendungsgebiet ist. Die Ersetzung von Daten nach Operation ist in diesem Anwendungsgebiet die Regel. Es ist auch eine explizite Forderung der Zulassungsbehörden, die Studie so zu designen.

Weiterhin wollte ich erwähnen, dass die Endpunkte zur Operation, die von den Experten als sehr relevant gewertet werden, nicht von der Ersetzungsstrategie betroffen sind. Auf die Zeit bis zur Operation, auf die Jahresrate der Operationen, wo wir erhebliche Effekte sehen, hat die Ersetzungsstrategie überhaupt keinen Einfluss. Diese Daten eignen sich sehr wohl zur Quantifizierung des Zusatznutzens. Unserer Ansicht nach tun das auch die anderen Daten, wo wir in der Morbidität und in der Lebensqualität erhebliche Effekte sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Renninger. – Jetzt hat Frau Afraz von der KBV das Wort.

**Frau Afraz:** Ich habe drei Fragen bzw. Nachfragen zu Themen, die wir bereits angeschnitten haben, alle speziell an die Kliniker. Meine erste Frage zielt auf den Stellenwert der OPs in diesem Anwendungsgebiet ab. Habe ich richtig verstanden, dass für Sie, die Kliniker, ein erklärtes Ziel ist, die Anzahl von OPs bzw. von OPs überhaupt in diesem Anwendungsgebiet zu reduzieren, ganz zu verhindern? Stellt die Anzahl von OPs in diesem Anwendungsgebiet einen relevanten Endpunkt in der vorliegenden Studie dar? – Am besten stelle ich die Fragen wohl peu à peu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** So machen wir es. – Herr Luckhaupt.

**Herr Dr. Luckhaupt (AkdÄ):** Ja, Sie haben das richtig verstanden. Es geht auch uns HNO-Klinikern, die wir ganz gerne Operateure sind, darum, dass wir die Zahl der Operationen bei diesem Krankheitsbild, bei dieser Patientengruppe insgesamt senken. Es gibt zwei Gründe dafür. Zum einen – das ist schon mehrfach gesagt worden – steigt auch bei einem erfahrenen Operateur mit den modernen Technologien das Komplikationsrisiko bei diesen Operationen mit jeder weiteren Nachoperation zumindest moderat an. Die meisten polypösen Schleimhautveränderungen entstehen im Siebbeinzellsystem. Das Siebbein – es heißt auch Lamina papyracea – hat eine papierdünne Wand zur Augenhöhle. An der Schädelbasis, also Richtung Hirnhaut, Richtung Dura, ist bei mehrfachen Operationen mit äußerster Vorsicht vorzugehen. Es ist schon jedem erfahrenen Operateur passiert, dass eine Liquorfistel da war. Man kann sie behandeln, aber es geht darum, dieses Risiko zu minimieren.

Das Zweite ist, Kochsalzspülungen müssen leider oft lange Zeit gemacht werden. Herr Klimek hat gesagt: Therapie mit systemischen Kortikosteroiden. Die macht Nebenwirkungen. Das Lokale wird noch relativ gut vertragen. Wir haben bisher keine weitere Zusatztherapie gehabt. Wir versprechen uns durch die Biologicals eine echte Senkung der Rate von Nachoperationen.

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

**Herr Prof. Dr. Klimek (Klinikum Wiesbaden):** Ich kann bestätigen, was Herr Luckhaupt gesagt hat. Ich will präzisieren. Sie haben gefragt: Geht es Ihnen darum, die Zahl der Operationen zu senken, zu reduzieren? – Das ist hauptsächlich für die Patienten wichtig, die schon operiert wurden. Es heißt nicht unbedingt, dass man jede Operation durch ein Biologikum ersetzt. Es geht wirklich darum, dass man für die Unterpopulation der Patienten, die schon einmal oder mehrmals operiert worden sind, die Zahl der Operationen senkt. Das sind die, die besonders gefährdet sind. Das macht die vorliegenden Studiendaten so wertvoll. Es wurde erstmals bei dieser speziellen und besonders stark betroffenen Subpopulation gezeigt, dass es funktioniert. Deswegen die Präzisierung: vor allen Dingen die Rate an Patienten, die schon eine oder mehrere Voroperationen hatten.

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

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Ich habe das Gefühl, bei den ganzen Argumentationen missverstanden worden zu sein. Selbstverständlich sieht die AkdÄ tatsächlich einen Nutzen und auch einen Zusatznutzen zum therapeutischen Standard. Aber wir müssen bei der Wissenschaft bleiben. Wenn hier schon eine besondere Betonung auf der Reduktion der Zahl der Operationen besteht, dem ich zustimmen würde, haben wir die methodischen Schwächen der Ersetzungsstrategie. Das ist nicht von dummen Leuten kritisiert worden. Wir haben außerdem noch die kleine Schwäche, dass wir wenig Angaben zum Einschlussverfahren haben. Bei den Patienten konnten eigentlich indizierte Operationen zurückgestellt werden. Die Datenwiedergabe lässt nicht darauf schließen, wie viele tatsächlich abgesagt wurden, wer diese Entscheidung getroffen hat. Das sind Verzerrungspotenziale – da beißt keine Maus den Faden ab –, die nicht wegzudiskutieren sind. Dementsprechend sage ich: Wir brauchen für die echte Quantifizierung des Zusatznutzens bessere und mehr Daten, gerade bei der Fragestellung der Einsparung der Operationen, auch wenn sie noch so plausibel ist.

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

**Herr Dr. Chaker (MRI TUM):** Zum Ziel, die Zahl der Operationen zu reduzieren: Es geht nicht darum, eine Prozedur zu bevorzugen oder zu benachteiligen. Vielmehr geht es darum, die Patienten bestmöglich zu versorgen. Es gibt Patienten, die von einer primären Operation hervorragend profitieren. Idealerweise würden wir sie pre hoc identifizieren, die richtigen Leute operieren und die nicht geeigneten direkt konservativ behandeln. Das haben wir momentan nicht. Ich glaube, das Ziel sollte nicht sein, die Zahl der Operationen zu reduzieren, sondern Patienten bestmöglich zu behandeln. Second Line wird das der Effekt sein. Unnötige oder nicht sinnvolle Operationen werden weniger stattfinden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Chaker. – Frau Afraz, zweite Frage.

**Frau Afraz:** Das war total hilfreich. Das führt mich zu meiner zweiten Frage, zur Therapieentscheidung in der Praxis. Es wurde im Verlauf des Gesprächs darauf hingewiesen, dass Unterschiede zwischen Dupilumab und Mepolizumab bestehen. Machen Sie Unterschiede: Der eine kommt eher für Dupilumab infrage, der andere eher für Mepolizumab? Wie trifft man die Entscheidung? Vielleicht ist jemand mit Kortikosteroiden nasal, vielleicht auch nach einer initialen OP ganz gut bedient. Haben Sie Kriterien oder ein Gefühl entwickelt, wann was eingesetzt wird?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Luckhaupt, bitte schön.

**Herr Dr. Luckhaupt (AkdÄ):** Strenge Kriterien haben wir nicht. Wir haben weder einen Laborparameter noch einen Röntgenparameter oder etwas Anderes; die haben wir nicht. Ich habe schon mit zweien dieser Biologika gearbeitet, die es schon länger gibt. Ich wüsste im Moment nicht – Herr Chaker, Herr Klimek werden das vielleicht bestätigen oder mir widersprechen –, dass ich mich in einer bestimmten klinischen Situation für einen entscheiden würde, etwa abhängig von der Größe der Polypen, abhängig vom Beschwerdebild meiner Patientin oder meines Patienten. Ich möchte noch einmal betonen – das haben auch Herr Mühlbauer, Herr Chaker und Herr Klimek gesagt –: Wir müssen bei diesem Krankheitsbild ganz stark den Leidensdruck der Patientinnen und Patienten sehen, vor allem bei denen, bei denen es zu einem langwierigen chronischen, rezidivierenden Verlauf kommt.

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

**Herr Prof. Dr. Klimek (Klinikum Wiesbaden):** Vielen Dank. – Das ist eine wirklich spannende Frage. Was man dazu ganz klar sagen kann, ist, dass es beispielsweise Patienten gibt, die mit diesem Krankheitsbild und sehr hohen eosinophilen Werten zu uns kommen. Diese Patienten können durch ein anderes Biologikum, das infrage kommt, eine massive Steigerung ihrer eosinophilen Zahlen erfahren, die tatsächlich problematisch sein könnte; zumindest können wir das nicht ausschließen. Das sind Patienten, die wir eher mit einem „Antieosinophilum“, also Interleukin-5 adressierten Biologikum, behandeln würden. In diesem Fall sehen wir sicherlich eine klare Bevorzugung.

Das andere sind häufig die Begleiterkrankungen. Sie wissen, dass diese Patienten – das ist schon angeklungen – eine Reihe von chronisch entzündlichen Begleiterkrankungen oder Komorbiditäten, wie immer man das nennen will, haben. Hier gibt es unterschiedliche Zulassungen für verschiedene Begleiterkrankungen, die letztlich bei der Auswahl des richtigen Biologikums helfen können. Wie gesagt, die Eosinophilenzahl kann in diesem Fall tatsächlich ein entscheidendes Kriterium sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Klimek. – Herr Chaker, haben Sie etwas zu ergänzen?

**Herr Dr. Chaker (MRI TUM):** Vielen Dank. – Es ist ganz wichtig, dass wir Head-to-Head-Studien bekommen oder über die Zeit, über die Jahre Versorgungsdaten, idealerweise in großen, auch internationalen Konsortien monitoren. Die Zulassungskriterien bzw. die Indikationen sind so

fein nuanciert, dass es selbst für Leute, die viel damit zu tun haben, nicht immer einfach ist, diese Nuancierungen in der Praxis umzusetzen. Eine wichtige Rolle spielt sicherlich die Präsenz von inflammatorischen Komorbiditäten. Bei jemandem, der eine Psoriasis-Arthritis hat, wäre ich eher zurückhaltend, ein, zwei Zytokine mit einem Rezeptor auszuschalten, als zum Beispiel bei jemandem, der überhaupt keine Immunopathien hat. Wir haben bestimmte Kriterien aufgrund von Erfahrungswerten in den letzten Jahren, wo wir sagen: Hier sind wir ein bisschen vorsichtiger. Wenn jemand zum Beispiel im Rahmen einer schweren Neurodermitis als Komorbidität dazu neigt, sehr trockene Augen zu entwickeln, werde ich bestimmte Präparate vorsichtiger einsetzen oder die Patienten darüber aufklären.

Der nächste Punkt ist: Die Frequenz von Eosinophilen im Vollblut a priori sagt nichts über deren Aktivierungszustand aus. Das heißt, ich habe das Problem, nicht zu wissen: Sind die circumstantial, sind sie ursächlich, sind sie eventuell eine Vorstufe einer schwereren, vielleicht auch systemischen inflammatorischen Erkrankung? Es muss nicht immer ein Hypereosinophiliesyndrom werden, es gibt auch grenzwertige Fälle einer eosinophilen Granulamatose mit Polyangiitis; was man früher eine Churg-Strauss-Vaskulitis genannt hat. Die Übergänge zwischen das Immunsystem betreffenden Pathologien sind fließend. Wir können nicht immer saubere, abgegrenzte Diagnosen stellen. Je eosinophiler eine Erkrankung ist und je mehr Organsysteme ich involviert sehe, desto eher bin ich geneigt, zu glauben, dass eine antieosinophile Therapie langfristig von Vorteil ist. Es ist aber nicht so, dass wir das groß mit Zahlen belegen könnten. Vielmehr unterliegen auch wir „Trial and Error“. Wir haben viele Patienten, die auf bereits zugelassene Biologika phantastisch reagieren, und das sind hervorragende Medikamente. Aber wir haben auch Patienten, die wir bisher mit Mepolizumab primär wegen ihres Asthma bronchiale behandelt haben, die davon in Bezug auf ihre oberen Atemwege sehr profitiert haben. Ich würde mir wünschen, dass wir so etwas wie ein nationales Polypenregister auf einem Fachgesellschaftslevel auch in Deutschland etablieren können. Wir haben so etwas für das Asthma. Aber das ist weit weg; vor allem ist es nicht Gegenstand dieser Sitzung.

Sie fragen mich: Was sind die Kriterien, anhand derer ich vorgehe? Wir müssen versuchen, den Patienten insgesamt zu verstehen. Wir dürfen nicht nur in seine Nase schauen und feststellen: Er hat Polypen, ich habe topische Steroide gegeben, es hatte keinen Effekt. Ich habe den operiert, es hatte keinen Effekt, also bekommt er Mepolizumab. Man sollte vielmehr versuchen, die Komorbiditäten zu erfassen und dann zu überlegen: Was macht am meisten Sinn? Wir haben bei der chronischen Sinusitis neue Einteilungen im letzten EPOS gesehen. Das ist das European Position Paper on Rhinosinusitis. Wir haben zum Beispiel Sonderformen gefunden, von denen wir glauben, dass sie für eine Anti-IgE-Therapie zugänglicher sind; aber auch das wissen wir nicht. Zum Beispiel gibt es ein zentrales Verteilungsmuster im Ethmoid; man nennt es CCAD, Central Compartment Atopic Disease. Das ist keine Polyposis. Es ist momentan off label. Sie sehen, wie sehr das Feld im Fluss ist. Was uns fehlt, sind objektive Biomarker.

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

**Herr Dr. Wernitz (GSK):** Vielen Dank. – Ich würde gerne zu ein paar Punkten die Sichtweise von uns als pharmazeutischem Unternehmer darstellen. Das eine war die Sache mit Patienten, die auf Wartelisten waren und ausgeschlossen waren bzw. wo Operationen hinausgezögert waren. Es ist so, dass alle Patienten in der SYNAPSE-Studie bereits einmal voroperiert waren. Es waren sogar viele mehrfach operiert, manche sogar drei- oder fünffach. Die Situation war hier eine andere. Es waren Patienten, denen bewusst war, was eine Operation dieses Ausmaßes ist. Sie haben sich aktiv für die Teilnahme an der Studie entschieden, haben gesagt: Ich will diesmal einen anderen Weg gehen. So war auch die Aufklärung durch die Prüfarzte. Die Patienten haben das entsprechend unterschreiben müssen. Die Relevanz der Operation wurde angesprochen. Ich frage mich ein bisschen, warum wir überhaupt über die Relevanz per se diskutieren. Wenn wir im Bereich des SGB V nicht von Sachen der persönlichen Lebensführung sprechen, in diesem Fall ästhetische Operationen, ist für mich jeder Eingriff, der medizinisch indiziert ist, patientenrelevant. Auch der G-BA hat in seiner Frühberatung auf die Patientenrelevanz des Endpunktes Operation hingewiesen und dies auch anerkannt. Selbst

wenn wir von den Operationen weggehen: Die SYNAPSE-Studie hat insgesamt gezeigt: Wir haben eine Reduktion der oralen Steroide, was extrem patientenrelevant ist. Sie dürfen nicht vergessen: Wir haben ein Patientenkollektiv mittleren Alters, Mitte der 40er-Jahre, 48 Jahre. 3 Prozent der Patienten hatten bei Studieneinschluss bereits einen Katarakt, also einen grauen Star. Das ist eine Erkrankung, die wir bei Patienten in einem sehr viel höheren Lebensalter erwarten. Das heißt, diese Patienten sind durch ihre lange Krankheitskarriere, auch durch die Nebenwirkungen gepeinigt. Hier haben wir eine beträchtliche Reduzierung gesehen, was den erheblichen Zusatznutzen bringt. Ebenso ist es bei der Lebensqualität, was insgesamt schwierig zu zeigen ist. Mit dem SF-36 haben wir die Lebensqualitätsverbesserung gezeigt. Was die Symptome angeht, ist insbesondere das Geruchsempfinden ein Faktor, der die Patienten extrem einschränkt. Man sieht durchgehend einen erheblichen Zusatznutzen. Auch das IQWiG sagt: Es sind nur positive Effekte zu sehen. Insofern ist die Frage, ob das Einzelne relevant ist oder nicht, aus meiner Sicht etwas nachrangig.

Wenn zu den Operationen und der Ersetzung mein Kollege von der Biostatistik etwas ergänzen dürfte, wäre ich Ihnen sehr dankbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wernitz. – Bitte, Herr Renninger.

**Herr Renninger (GSK):** Vielen Dank. – Ich wollte auf die Ersetzungsstrategie eingehen – ich glaube, es gab ein Missverständnis –, erst einmal zu den Endpunkten zur Operation. Diese Endpunkte sind von der Ersetzungsstrategie nicht betroffen. Wir haben den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Operation“. Die Ersetzungsstrategie greift erst nach dem Ereignis der Operation. Die Zeit bis zur Operation, wo wir den erheblichen Zusatznutzen sehen, ist davon überhaupt nicht betroffen. Das Gleiche gilt für die Jahresrate an Operationen. Auch dieser Endpunkt ist von der Ersetzungsstrategie nicht betroffen. Hier sehen wir ebenfalls einen erheblichen Zusatznutzen.

Zurück zu den anderen Endpunkten und zur Ersetzungsstrategie allgemein. Sie ist notwendig, weil wir die Wirksamkeit gegenüber der zVT vergleichen wollen. Die zVT umfasst die Operationen eben nicht. Ich darf das an einem Beispiel kurz erklären. Der primäre Endpunkt, der Nasenpolypenscore, kann einen Wert von 0 bis 4 pro Nasenloch annehmen, also insgesamt einen Wert von 8. Dieser Wert wird durch die Operation automatisch auf 0 zurückgesetzt. Die Polypen werden entfernt, und der Wert ist logischerweise 0. Wenn wir dieses Ereignis, die Operation, in der Analyse nicht beachten würden, hätten wir eine Vermischung der Effekte. Wir könnten den Effekt der Wirksamkeit von Mepolizumab gegenüber der zVT, zu der die Operation nicht gehört, nicht mehr quantifizieren. Mit unserer Ersetzungsstrategie können wir das sehr wohl. Wie gesagt, es ist Standard im Anwendungsgebiet. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Renninger. – Jetzt sind wir wieder bei Frau Afraz. Ist die Frage zwei beantwortet, dann Frage drei, ansonsten Nachfrage zu Frage zwei.

**Frau Afraz:** Ich habe eine Nachfrage zur Frage zwei. Ich habe das Omalizumab nicht explizit genannt, aber ich habe es schon so verstanden, wenn Sie sagen, es gibt keine strengen Kriterien. Ich hätte das, was Sie ausgeführt haben, so verstanden, dass Sie alle drei Wirkstoffe anwenden, wenn auch nicht gleichermaßen. Ich wollte noch nach dem Omalizumab gefragt haben; das wollte ich nicht unter den Tisch kehren. Das hätte ich gerne klargestellt, damit das Ganze vollständig ist. – Ich sehe Ihr Nicken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Es kommt auf den Einzelfall an, die Komorbiditäten usw. – Dritte Frage.

**Frau Afraz:** Zu der adaptiven Desaktivierung bei den AERD-Patienten. Ich habe das so verstanden, dass die Evidenz schwach ist – das haben wir selber gelesen –, dass aber der Erfolg, ob-

wohl es von Ihnen angewendet wird, in der Praxis leider nur sehr mäßig ist. Können Sie vielleicht mehr dazu ausführen? Oder habe ich das richtig zusammengefasst? Diese Frage geht an die Kliniker. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Klimek, Sie machen das.

**Herr Prof. Dr. Klimek (Klinikum Wiesbaden):** Wir und andere, beispielsweise die Kollegen aus der Mainzer HNO-Klinik, haben unsere Daten über die letzten Jahre mehrfach ausgewertet. Sie können sagen, dass, grob gesprochen, von den infrage kommenden Patienten hierfür ungefähr ein Drittel längerfristig profitiert. Man kann sagen: nur ein Drittel. Das heißt, ja, es gibt welche, die davon einen Vorteil haben, aber das ist der kleinere Anteil derjenigen, die infrage kommen, und derjenigen, die behandelt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Luckhaupt, Sie haben das eben auch gesagt. Sie haben in Ihrer Einführung gesagt, im Prinzip kommt es bei Ihnen überhaupt nicht vor, weil es in der Breite als nicht so relevant angesehen wird. Vielleicht äußern Sie sich dazu noch einmal.

**Herr Dr. Luckhaupt (AkdÄ):** Dem kann ich nur zustimmen. Es ist genau so, wie Sie es gesagt haben, Herr Hecken.

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

**Herr Dr. Chaker (MRI TUM):** Ich habe das früher auch eingesetzt. Wir haben relativ deutlich gesehen, dass die europäische Art und Weise, eine sogenannte ASS-Desaktivierung durchzuführen, anders ist als das, was unsere amerikanischen Kollegen seit den 60er-Jahren machen. Unsere Kollegen in den USA machen individuelle Schwellen und gehen rauf bis 700 mg, 800 mg ASS pro Tag. Ich erinnere mich, wie mein amerikanischer Kollege damals gesagt hat: ... (Es folgt die Wiedergabe auf Amerikanisch). Das Problem an der ganzen Sache ist natürlich: Sie können selbst bei diesen Dosierungen in einem Teil der Patienten sinnvolle Therapieeffekte sehen. Zum anderen ist das nie in dieser Menge in doppelblind placebo-kontrollierten Studien so beleuchtet worden. Wir haben gerade im JACI, im „Journal of Allergy and Clinical Immunology“ – das ist das Magazin der amerikanischen Fachgesellschaft –, eine Metaanalyse von Oykhman gesehen. Der hat das mit den verschiedenen Effekten sehr schön gerechnet. Man hat diese Studien zusammengeführt, ich glaube, es war nur eine Handvoll in der ASS-Desaktivierung. Was einem dabei maßgeblich ins Auge fällt, abgesehen davon, dass die Fallzahl klein ist – es sind in vier gepoolten Studien insgesamt 80 oder 90 Teilnehmer –, dass die Nebenwirkungen riesig waren. Mindestens ein Drittel der Patienten hatte schwere Nebenwirkungen. Das ist etwas, was ich aus eigener Erfahrung spiegeln kann. Warum war diese Maßnahme früher gerechtfertigt? – Sie war gerechtfertigt, weil wir nichts Besseres hatten. Ich finde, es ist völlig legitim, wenn ich einen Baukasten habe, die Werkzeuge zu verwenden, die mir zur Verfügung stehen. Aber wir haben jetzt ganz andere Evidenzen, wir haben ein ganz anderes Safety, andere Voraussetzungen, um die Antikörper überhaupt einsetzen zu können. Wir wissen viel mehr darüber. Wir haben ganz andere Fallzahlen. Ich will nicht boshaft klingen. Ich finde die ASS-Desaktivierung mechanistisch nach wie vor interessant. Ich kann mir auch vorstellen, sie vielleicht bei dem einen oder anderen Patienten, wo es sich wirklich anbietet, durchzuführen. Aber ich glaube nicht, dass es ein Vergleichskriterium ist. Es ist schon gar nicht mehr Standard of Care. Es hat eine ganz andere Evidenzbasis. Wir machen hier keine Ideologie, und wir machen auch keine Verkaufsveranstaltung. Es hat nicht mehr den Stellenwert, den es vor zehn Jahren noch hätte haben können. Selbst damals hat es kaum jemand gemacht. Manchmal sagen mir jüngere Kollegen, die gerade ihren Facharzt gemacht haben: Der So-und-so hat mich etwas zur ASS-Desaktivierung gefragt. Ich habe geantwortet: Hast du ihn gefragt, wie häufig er es selber gemacht hat? – Das würde mich nämlich interessieren. In Facharztprüfungen wird es gerne von manchen gefragt, aber wirklich anwenden tun das nur sehr wenige. Es ist anspruchsvoll, und es kann ganz schöne Nebenwirkungen haben. Es gibt wirklich ordentliche systemische Reaktionen. Die gehören in die Hände von allergologisch sehr versierten Kollegen, damit es abgefangen werden kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Chaker. – Frau Afraz, ist Ihre Frage beantwortet?

**Frau Afraz:** Ich höre daraus, dass für Sie keine Unsicherheit aus der Studie resultiert, dass nicht genügend adaptierte Desaktivierung angewendet wurde, nach all dem, was wir gehört haben. – Alle drei Fragen sind beantwortet. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

**Frau Dr. Preukschat:** Ich wollte auf die Ersetzungsstrategie zu sprechen kommen. Wir haben den Eindruck, dass sowohl die Kortikosteroide als auch Mepolizumab in eine Gesamtstrategie eingebettet sind, die Operationen umfasst. Das drückt sich auch dadurch aus, dass Mepolizumab nach den Operationen weiter gegeben wird. Insgesamt spielt die Ersetzungsstrategie in dieser Bewertung eine größere Rolle als zum Beispiel damals bei Dupilumab, das wir in derselben Indikation schon bewertet haben. Unser Eindruck ist, dass in dieser Studie etwas schwerer betroffene Patienten im Vergleich zur Dupilumab-Studie eingeschlossen sind, die somit häufiger Operationen bekamen. Es waren 23 Prozent im Komparatorarm. Unbenommen der Diskussion: „Was ist die richtige Ersetzungsstrategie?“, finde ich es grundsätzlich sehr positiv – korrigieren Sie mich, wenn ich das falsch verstanden habe, aber ich habe Ihr Studiendesign so wahrgenommen –, dass Sie die Patientinnen und Patienten nach Operationen weiter beobachtet haben und weiter Daten zur Symptomatik und Lebensqualität erhoben haben. Ist das richtig? Das wäre die erste Frage an den Hersteller.

Mein Eindruck ist auch – das ist die nächste Frage –, dass bei den unerwünschten Ereignissen die Ereignisse nach Operationen durchaus eingingen. Bei den Endpunkten zur Morbidität und zur Symptomatik haben Sie dann quasi – das ist mein Eindruck – die tatsächlich erhobenen Werte nicht verwendet, die mich sehr interessieren würden und die wertvolle Informationen im Anwendungsgebiet liefern würden. Sie haben die tatsächlich erhobenen Werte nicht für die Auswertung verwendet, sondern Ihre Ersetzungsstrategie, über die wir heute schon zur Genüge diskutiert haben. Wir haben uns die Daten angeschaut. Wir haben Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Wir glauben, wie schon von der AkdÄ gesagt, dass die Effekte von Mepolizumab wegen dem hohen Anteil an Patienten mit Operation im Vergleichsarm überschätzt sind. Wir hätten gerne die tatsächlich erhobenen Daten.

Es sind also zwei Fragen an den Hersteller: Ist es richtig, dass nach Operationen weiter beobachtet wurde, dass weiter Daten zur Symptomatik und zur Lebensqualität erhoben wurden? Und ist es richtig, dass in die unerwünschten Ereignisse durchaus unerwünschte Ereignisse nach Operationen eingingen und das wiederum bei den Endpunkten zur Symptomatik und zur Lebensqualität nicht der Fall war?

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

**Herr Dr. Wernitz (GSK):** Ich wollte kurz etwas zu der ASS-Desaktivierung sagen, auch wenn ich mich freue, dass Sie sagen, das spielt keine Rolle, es führt nicht zur Verzerrung, aber auch aus formalen Gründen. Wir haben die Zulassung als Zusatz mit der intranasalen Kortikosteroidgabe. Mit Zusatz von ASS ist da nichts der Fall. ASS ist im Rahmen der GKV überhaupt nicht verordnungsfähig. Es ist auch nicht in der Off-Label-Liste. Da wir zugelassene Alternativen haben, ist es für die Frage der Nutzenbewertung völlig irrelevant, ob das ist oder nicht.

Was die Ersetzungsstrategie angeht: Sie haben selber gesagt, Sie haben das Verfahren zu Dupixent schon gemacht. Die sind genauso vorgegangen. Das führte zu überhaupt keiner Diskussion. Deshalb frage ich mich, warum das jetzt relevant ist. Ich denke, hier sollte ein konsistentes Vorgehen vorgenommen werden. Die statistischen Details überlasse ich meinem Kollegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das hatte ich schon vermutet; er sah auch wissend aus. Herr Renninger, geben Sie jetzt alles!

**Herr Renninger (GSK):** Vielen Dank. – Zu der Frage von Frau Preukschat. Ja, wir haben die Daten nach der Operation weiter erhoben, aber nicht, um die Fragestellung der Studie zu beantworten, und auch nicht, um die Fragestellung, warum wir heute hier sind, zu beantworten. Wir sind hier, um uns gegenüber der zVT zu vergleichen. Wie gesagt, die Operation gehört nicht dazu.

Bei den UEs sind alle Daten, wie das standardmäßig ist, über den Studienzeitraum inkludiert, so wie sie aufgetreten sind. Natürlich sind die UEs nach Operation weiterhin erfasst. Wie gesagt, der Anteil der Patienten, die eine Operation bekommen haben, lag bei 16 Prozent. Es ist kein übermäßiger Anteil, von dem wir hier reden. Die Ersetzung spiegelt das Nichtansprechen auf die Erhaltungstherapie wider. Genau deswegen haben wir die Ersetzungsstrategie so gewählt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Renninger. – Frau Preukschat, sind Ihre beiden Fragen damit beantwortet?

**Frau Dr. Preukschat:** Ja, das ist beantwortet. Ich bin allerdings nicht wirklich zufrieden. Ich würde diese Daten sehr gerne sehen. Ich glaube, für die Kliniker und die Patienten im Anwendungsgebiet wären die Daten nach Operation zu Symptomatik und Lebensqualität eine hilfreiche Informationsquelle.

Zu dem anderen Punkt, warum das bei Dupilumab keine Rolle gespielt hat und dass wir hier auf Konsistenz achten sollten. Bei Dupilumab waren die Patienten weniger schwer betroffen. Es gab deshalb deutlich weniger Operationen im Kontrollarm, auch insgesamt in beiden Armen. Deshalb war der Umfang der fehlenden Werte oder der Einfluss dieser Werte auf die Effekte nicht der, den wir hier haben. Hier haben wir tatsächlich eigene Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die zeigen, dass sich die Effekte wesentlich verändern können, wenn man nicht von dieser Ersetzungsstrategie ausgeht. Damit haben wir eine völlig andere Situation als bei Dupilumab. Das widerspricht nicht einem konsistenten Vorgehen des IQWiG.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt hat sich Herr Mühlbauer gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Vielen Dank. – Ich fühle mich eigentlich in meiner Einschätzung, dass wir zum gegenwärtigen Zeitpunkt den Zusatznutzen nicht quantifizieren können, durch das, was ich in den letzten 10, 20 Minuten gehört habe, eher bestärkt als beruhigt. Ich möchte gerne ein Augenmerk darauf legen: Wir reden vor dem Hintergrund der Daten, dass sich auch im Placeboarm etwas getan hat. Bei der Responderrate in der Woche 52 beim Nasenpolypenscore sehen wir 50 Prozent unter Behandlung. Das ist schön, und das freut den Kliniker. Aber es waren auch 28 Prozent ohne das Medikament. Der VAS-Gesamtscore war 67 Prozent Responder unter dem Mepolizumab und 45 Prozent unter Placebo. Da sehen wir durchaus gewisse Effekte. Gerade vor dem Hintergrund – da kann ich dem IQWiG absolut zustimmen – mit der Schwäche und entsprechend durchgeführten Simulationen – wir kennen das alles, Best Case, Worst Case, was man alles unternehmen kann, wenn man eine andere Zuteilung vornimmt und das simuliert – bleibt das Argument bestehen: Wir wissen im Moment um den Stellenwert dieses Medikaments, wir heißen es willkommen, und es verbessert die Therapie, aber wir können es nicht quantifizieren. Nach dem, was uns die Kollegen aus der Klinik gesagt haben, dass man kein klares Raster hat, wer von einer solchen Therapie profitieren wird, brauchen wir bessere Daten. Es wird eine Aufgabe für die zukünftige Forschung sein: Welche Patienten können signifikant davon profitieren, und bei welchen ist der Effekt schwächer zu erwarten und dementsprechend nach wie vor nicht quantifizierbar? Er ist selbstverständlich vorhanden – das bitte ich nicht misszuverstehen –, aber im Moment nicht zu quantifizieren. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt Frau Afraz zum SF-36.

**Frau Afraz:** Lebensqualitätsdaten sind uns wichtig. Die waren bis dato – so hat das IQWiG eingeschätzt – nicht verwertbar. Ich habe gelesen, dass es einen Übertragungsfehler gibt und



dass das aus der Welt geräumt ist. Ich habe jedoch nicht ganz verstanden: Wurde auf die Normierung eingegangen? Das war eine Kritik des IQWiG. Ich frage den pU, ob Sie hinsichtlich dieses Punktes vom IQWiG ausführen können, dass zur fehlenden Normierung der Skalenspannweite noch Erklärung nötig war, damit wir die Daten anschauen und verwerten können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Afraz. – Darauf müsste Herr Renninger antworten. Bitte schön, Herr Renninger.

**Herr Renninger (GSK):** Ich fange von hinten an, zunächst zum SF-36. Es gab im Dossier einen Übertragungsfehler; das war eine Kritik des IQWiG. Wir haben zwei falsche Tabellen dargestellt. Die haben wir mit der Stellungnahme berichtigt, haben die richtigen Tabellen nachgereicht. Wir haben den SF-36 mit der Standardsoftware des Lizenzgebers, QualityMetric, ausgewertet. Da findet die Normierung statt, die vom IQWiG kritisiert wurde. Die Daten zum SF-36 sind vollumfänglich bewertbar.

Zu den Responderraten im Placeboarm. Die Patienten werden nicht etwa nicht behandelt, sondern sie bekommen die Standardtherapie. Wir machen eine vergleichende Studie, weil wir uns die Werte im Vergleich anschauen wollen. Zwei Endpunkte wurden angesprochen. Beim Nasenpolypenscore sehen wir ein relatives Risiko bei den Respondern von 0,56. Wir haben ungefähr eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit oder ein doppelt so hohes Risiko im Mepolizumab-Arm, zum Studienende ein Responder zu sein. Bei der visuellen Analogskala, beim Symptomgesamtscore, haben wir ein relatives Risiko von 0,66. Wir schauen uns den Vergleich an. Wir sehen im Vergleich, dass wir unter Mepolizumab eine deutlich bessere Wirkung haben.

Jetzt wollte ich noch auf die Ersetzungsstrategie eingehen. Wir haben die Kritik gehört. Wie es aussieht, werden wir die nicht komplett bereinigen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Da drehen wir uns seit etwa einer halben Stunde im Kreis.

**Herr Renninger (GSK):** Unser Vorschlag wäre, dass wir schauen, dass wir Daten nachreichen können. Ich möchte darauf hinweisen, dass die aus unserer Sicht aus den angegebenen Gründen verzerrend wirken und deshalb nicht so einfach betrachtet werden können. Wir versuchen, Daten zur Morbidität und zur Lebensqualität nachzureichen.

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

**Herr Dr. Wernitz (GSK):** Auch ich würde gerne auf den Punkt von Herrn Professor Mühlbauer eingehen. Zunächst freuen wir uns, dass Sie den Nutzen von Mepolizumab sehen. Ja, es gab Verbesserungen des Nasenpolypenscores, aber man muss Sachen berücksichtigen. Generell steigt die Compliance in klinischen Studien an. Was aber noch viel wichtiger ist: Es waren im Vergleichsarm intranasale Steroide plus Kortikosteroidstöße. Die waren erlaubt. Die haben ihren Effekt; der wird gar nicht infrage gestellt. Dass es im Vergleich trotzdem eine Verbesserung des Nutzens, der Operation, der Symptome gibt, dass wir uns die OCS sparen, zeigt den erheblichen Zusatznutzen von Nucala. Gerade die OCS-Einsparung ist bei diesem Patientenkollektiv, das diverse Nebenwirkungen der Glukokortikoide gezeigt hat, ein wichtiger Zielparame-ter. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Ich sehe keine Wortmeldungen mehr. Herr Diessel, Sie haben die Gelegenheit, zusammenzufassen.

**Herr Diessel (GSK):** Sehr gerne. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für Ihre Fragen und die rege Diskussion. Ich bin überzeugt, die Anhörung hat gezeigt, dass Mepolizumab einen positiven Versorgungsbeitrag in der ursächlichen Therapie der schweren CRSwNP leistet, dass die Ergebnisse der SYNPASE-Studie deutlich die erheblichen Vorteile von Mepolizumab aufzeigen und dass bei der „Zeit bis zur Nasenpolypenoperation“ ein erheblicher Zusatznutzen aufgezeigt werden konnte. Dieser ist dabei vollends unabhängig von der ebenfalls heute angesprochenen Ersetzungsstrategie, da diese aus-

schließlich für die Zeit nach einer durchgeführten OP relevant ist. Basierend auf der vorliegenden Evidenz und den heute gehörten Argumenten ist insgesamt eine Quantifizierung damit vollumfänglich möglich. Somit kann ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der zVT, einer Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden, abgeleitet werden. – Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank an alle, die an dieser Anhörung mitgewirkt haben, an die Kliniker, auch an den pU, an die AkdÄ. Wir werden das zu wägen haben, was hier in der letzten 1:20 Stunde besprochen wurde.

Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 14:48 Uhr