



Mündliche Anhörung

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

hier: (Mepolizumab D-747)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. April 2022

von 11:30 Uhr bis 12:23 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Diessel

Herr Dr. Wernitz

Herr Renninger

Herr Lukas

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh):**

Frau Prof. Holle

Herr Prof. Moosig

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

Herr Dr. Kardos

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

Herr Prof. Dr. Brehler

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

Herr Dr. Rasch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ich begrüße Sie zu unserer Anhörung, die erste bezogen auf Mepolizumab – wir haben noch weitere, die folgen werden –, jetzt neues Anwendungsgebiet Behandlung der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis. Wir haben als Basis für diese Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Februar dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer GSK, als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und die Deutsche Atemwegsliga und als Kliniker Herr Professor Dr. Brehler, auch für den Ärzteverband der Deutschen Allergologen, und vom Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten Herr Diessel, Herr Wernitz, Herr Renninger und Herr Lukas anwesend sein, für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie Frau Professor Holle und Herr Professor Moosig, für das Universitätsklinikum Münster Herr Professor Dr. Brehler und Herr Dr. Rasch für den vfa. Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Herr Dr. Kardos, Sie sind erst für die nächste Anhörung da.

Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga e. V.): Für beide Anhörungen. Ich habe zwei Links für beide Anhörungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie sind für beide Anhörungen. Dann ist Herr Kardos hiermit auf der Liste. – Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung und zum Wirkstoff darzulegen. Dann treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Bitte schön, Herr Diessel, Sie haben das Wort.

Herr Diessel (GlaxoSmithKline): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundlichen einleitenden Worte Gerne darf ich zunächst kurz unser Team und mich vorzustellen. Das sind Herr Dr. Martin Wernitz aus der Medizin, Herr Marco Lukas aus dem Market Access, Herr Marius Renninger aus der Biostatistik, und mein Name ist Matthias Diessel, ich leite den Bereich Market Access bei GSK.

Der monoklonale Antikörper Mepolizumab wurde 2015 erstmals im Anwendungsgebiet schweres refraktäres eosinophiles Asthma bei Erwachsenen zugelassen, die Zulassung wurde 2018 auf Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren erweitert. Für diese Anhörung ist die folgende aktuelle Indikationserweiterung relevant: Anwendungsgebiet der Patienten ab sechs Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis, abgekürzt EGPA. Ich möchte drei Aspekte ansprechen: erstens das Erkrankungsbild, zweitens die bisherigen Therapieoptionen und drittens die Studienergebnisse zu Mepolizumab.

Erstens, das Erkrankungsbild: Bei der EGPA handelt es sich um eine schwerwiegende bis lebensbedrohliche Erkrankung, die als „Orphan disease“ eingestuft wird. Die EGPA tritt meist im Erwachsenenalter auf und betrifft Frauen und Männer gleichermaßen. Das klinische Erscheinungsbild der EGPA ist sehr unterschiedlich. Im Vorfeld der EGPA besteht bei vielen Patienten über viele Jahre hinweg ein Asthma bronchiale und/oder eine allergische Nasenschleimhautentzündung und Nasennebenhöhlenentzündung. Im Verlauf der EGPA kommt es im Blut zu einem massiven Anstieg der eosinophilen Granulozyten und zu einer Entzündung von Blutgefäßwänden, einer Vaskulitis. Vaskulitis verursacht oft – von Tag zu Tag wechselnde – Gelenkschmerzen und muskelkaterähnliche Beschwerden. Im Rahmen der Vaskulitis kann es zu Entzündungen in vielen Organen kommen, zum Beispiel in Lunge, Herz, Magen-Darm-Trakt, Haut, Nieren und im Nervensystem. Die EGPA hat meist einen schubförmig remittierenden Krankheitsverlauf. Dies führt zu fortschreitenden unheilbaren

Organschäden und schweren, potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen. Patienten mit EGPA haben auch eine deutlich verringerte Lebensqualität.

Zweitens, die bisherigen Therapieoptionen: Die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten zur Therapie der EGPA sind sehr begrenzt. Bis zur Zulassung von Mepolizumab waren ausschließlich systemische Glukokortikoide zur Behandlung der EGPA zugelassen. Die zur Behandlung empfohlenen Therapien, wie orale Kortikosteroide oder Immunsuppressiva, basieren jedoch auf limitierter Evidenz und weisen ein ungünstiges Sicherheitsprofil auf. Auch zielen die bisherigen Therapien ausschließlich auf die Behandlung der Krankheitssymptome ab und sind unwirksam gegen die Ursachen der EGPA. Folglich ist Mepolizumab die erste zielgerichtete ursächliche Therapieoption.

Das Hauptziel der EGPA-Behandlung ist ein langanhaltender Rückgang der Symptome (also Remission), das Verhindern von Rezidiven sowie die Verringerung der eingesetzten OCS-Dosierungen, um auch eine Verringerung der Nebenwirkungen und Belastungen von OCS zu erreichen.

Drittens, die Studienergebnisse zu Mepolizumab: Mepolizumab wurde in der randomisierten doppelblinden kontrollierten Phase III Studie MIRRA untersucht. Diese Studie stellt einen Meilenstein in der Behandlung von Patienten mit EGPA dar. Sie ist die bisher einzige Studie, die Evidenz für die Anwendung eines Arzneimittels zur Behandlung der EGPA gezeigt hat. Die Diagnosekriterien von MIRRA haben Eingang in den klinischen Alltag gefunden.

Die MIRRA-Studie orientiert sich an der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Mepolizumab wird mit OCS verglichen, dem bisher einzigen in der Behandlung der EGPA zugelassenen Arzneimittel. In beiden Behandlungsarmen konnten die Patienten gegebenenfalls weitere immunsuppressive Therapie erhalten.

Das Therapieziel der MIRRA-Studie wurde mit Mepolizumab durch erhebliche Verbesserungen hinsichtlich der Remission, des Zeitgewinns bis zum ersten EGPA-Rezidiv, der Halbierung der EGPA-Rezidiv-Jahresrate und der Verringerung der OCS-Dosis erreicht. Mepolizumab war auch in diesem Krankheitsbild gut verträglich, linderte krankheitsspezifische Symptome und verbesserte dadurch spürbar die Lebensqualität. Insgesamt belegt die MIRRA-Studie als erste RCT bei schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA den erheblichen medizinischen Zusatznutzen von Mepolizumab. – Wir freuen uns auf Ihre Fragen und die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Diessel, für die Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Vielleicht können Sie uns kurz erläutern, wie die EGPA in der klinischen Praxis behandelt wird. Dabei wäre für mich von besonderem Interesse, wie bei Rezidiven oder refraktären Erkrankungen vorgegangen wird und welche Rolle der Beginn oder die Anpassung einer immunsuppressiven Therapie spielt.

Zweite Frage: Ist der Krankheitsverlauf der EGPA bei Kindern und Erwachsenen vergleichbar, oder gibt es wesentliche Unterschiede, zum einen im Krankheitsverlauf, zum anderen möglicherweise in der Behandlung? Das wären zwei Dinge, über die wir zu Beginn sprechen könnten. Ich sehe, Herr Kardos hat die Hand gehoben. Ich bitte, Wortmeldungen im Chat zu schreiben. Ich beginne mit Herrn Kardos.

Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga e. V.): Vielen Dank. – Es handelt sich um eine relativ seltene Erkrankung mit einem nicht vorhersagbaren Verlauf, manchmal außerordentlich bedrohlich, manchmal nicht beherrschbar. Wenn es beherrschbar ist, dann sind als Therapien, die vom G-BA aufgeführt sind, immunsuppressive Therapien, zytotoxische Therapien und Kortikosteroid-Therapien verfügbar. Es ist außerordentlich schwierig, eine Balance zwischen den Patienten in einem einigermaßen stabilen Zustand zu finden und andererseits nicht zu sehr täglich 50 mg Prednisolon über Jahre mit schwerwiegenden Nebenwirkungen zu geben.

Ich habe die Begründung des IQWiG gelesen. Meine einzige Anmerkung dazu ist: Wenn ein Patient unter einer Therapie, die hier aufgeführt wurde, überhaupt einigermaßen stabil gehalten werden kann, wird ein Kliniker nicht versuchen, die Kortison-Dosis zu erhöhen – vielleicht ist es noch ein wenig besser – oder eine neue immunsuppressive Therapie einzuführen; es sei denn, es ist eine katastrophale Verschlechterung. Dann muss man das machen. Ich behandle schon drei Patienten mit Mepolizumab. Ich sehe den Vorteil darin, dass man eine wenig toxische Therapie – mittlerweile hat man sechs Jahre Erfahrung damit – haben kann, die auf die Dauer gesehen die zytotoxischen und die Kortikosteroid-Therapien ersetzt. Das ist ein Riesenvorteil im Hinblick auf die Lebensqualität, auf die Lebenserwartung des Patienten. Inwieweit sich das bei dieser seltenen Krankheit in einer doppelblinden randomisierten Studie erfassen lässt, habe ich meine Zweifel.

Wie gesagt, man versucht als Kliniker, diese rezidivierende, häufig in Schüben auftretende Erkrankung mit einer so niedrigen nebenwirkungsreichen Therapie zu behandeln, wie es nur möglich ist. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kardos. – Jetzt habe ich Frau Professor Holle.

Frau Prof. Holle (DGRh): Vielen Dank. – Ich möchte kurz Stellung nehmen. Mein Kollege, Herr Professor Moosig, den Sie hier auch sehen, und ich sind zuständig für die deutschen Leitlinien. Ich bin auch unter anderem bei den europäischen Leitlinien für diese Erkrankung dabei. Die Tatsache, dass Glucocorticoide zugelassen sind und bei dieser Erkrankung angewendet werden, ist unbestritten. Aber in der klinischen Praxis werden Sie kaum Patienten finden, die durch eine Glucocorticoid-Monotherapie in eine ausreichende Remission und dauerhafte Remission kommen, vor allen Dingen, dass sie wirklich auf die sogenannte frühere alte Cushing-Schwelle von Prednisolon 7,5 mg pro Gramm oder weniger herunterkommen. Das heißt: Auch wenn Sie keine anderen zugelassenen Therapien haben, haben Sie immer schon konventionelle Immunsuppressiva angewendet. Das steht auch so in den Leitlinien, selbst wenn es keine randomisierten kontrollierten Studien dazu gibt.

Was bei dieser Erkrankung sehr wichtig ist, das haben wir versucht, in unserer Stellungnahme zu verdeutlichen: Die EGPA ist eine heterogene Erkrankung. Wir haben zwei Phänotypen, die miteinander überlappen. Der eine Phänotyp ist die Vaskulitis, die eher einen Autoantikörper hat, der ANCA heißt. Die können Sie mit einer konventionellen Immunsuppression oder Rituximab, einer B-Zell-depletierenden Therapie, wahrscheinlich sehr gut behandeln.

Die Mehrzahl der Patienten hat aber eosinophile Organmanifestationen, Sinusitis, Asthma, möglicherweise andere Organbeteiligungen mit einer eosinophilen Organinfiltration. Die klinische Praxis sagt eindeutig, dass diese von Mepolizumab außerordentlich profitieren. Wir senken den Steroidbedarf ab. Sie wissen, die hochdosierte Langzeitsteroidtherapie ist mit vielen Komplikationen behaftet, und wir kontrollieren diese Erkrankung. Man muss sagen, dass in der MIRRA-Studie die Endpunkte sehr streng gewählt worden sind. Deshalb mag das Outcome bezüglich der Remissionsraten für Sie enttäuschend sein, aber der Endpunkt mit der Reduktion des Prednisolons auf 4 mg pro Tag war sehr stark und sehr streng gewählt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holle, für diese Einordnung. – Ich sehe gerade Herrn Moosig vor mir. Haben Sie noch Ergänzungen, Herr Moosig, oder Haken daran?

Herr Prof. Moosig (DGRh): Ich habe keine Ergänzung mehr. Das kann ich nur unterstreichen. Vielleicht noch als Ergänzung zu dem Kollegen von vorhin, dass wir mittlerweile zahlreiche Patienten schon vor der Zulassung mit Mepolizumab behandelt haben. Das ist jetzt keine wissenschaftliche Evidenz, aber es bestätigt sich im klinischen Alltag, dass das ein extrem wertvolles Medikament bei dieser Erkrankung ist, und sehr vielen Patienten mit ganz wenig unerwünschten Wirkungen erlaubt, die Glucocorticoide zu reduzieren oder ganz abzusetzen und häufig konventionelle immunsuppressive Medikamente ganz abzusetzen, sodass sich

das, was man aus der MIRRA-Studie und den sekundären Auswertungen dazu herauslesen kann, im klinischen Alltag voll bestätigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Moosig. – Jetzt Herr Professor Brehler, dann eine Frage von Frau Wenzel-Seifert. Herr Professor Brehler.

Herr Prof. Brehler (Uniklinik Münster): Vielen Dank. Ich wollte das gern unterstützen. Die Glucocorticoide sind bei vielen Patienten in ausreichender Menge gegeben, in der Lage, die Erkrankung zu kontrollieren, aber wegen der Nebenwirkungen nicht möglich. Das ist der Hauptgrund für die Immunsuppression, die letztlich aber nicht zugelassen ist und damit bei den Patienten strenggenommen einen Heilversuch darstellen würde. Das wollte ich nur anmerken. Das heißt, wir haben keine anderen zugelassenen Therapien. Wenn wir hier eine Möglichkeit haben, die Steroiddosis zu senken und vielleicht zusätzlich andere Immunsuppressiva zu ersetzen, ist das ein wesentlicher Fortschritt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Brehler. – Frau Wenzel-Seifert, KBV.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe eine weitere Frage zu den Immunsuppressiva. Ich habe herausgelesen und gehört, dass es verschiedene Gründe gibt, die gegebenenfalls einzusetzen, einmal, um eventuell den Krankheitsverlauf zu beeinflussen. Ich habe der Evidenz entnehmen können, dass das eher nicht der Fall ist, dass die Studien dazu keine eindeutigen Daten zeigen, dass es hier tatsächlich Effekte gibt. Der andere Punkt ist, die Dosis der Glucocorticoide zu reduzieren. Die Frage ist: Ist das in Studien belegt, dass es tatsächlich erfolgreich ist? Oder machen Sie es nicht, weil es nicht zugelassen ist, wie es gerade anklang? Wie wird damit umgegangen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Wer möchte dazu etwas sagen? Herr Kardos.

Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga e.V.): Ich glaube, wir versuchen alle, diese Patienten – ich habe welche, die ich seit 15 Jahren behandle – mit der niedrigsten möglichen Steroiddosis einigermaßen stabil zu halten. Das gelingt meistens nicht vollständig. Dazu kommen unter Umständen noch komplizierte kardiale Komplikationen etc. Ich denke, die Kortisonreduktion ist klinisch angestrebt und erstrebenswert, aber es gelingt in vielen Fällen nicht, vor allem nicht auf dem Niveau von 5 mg oder 7,5 mg. Die zusätzliche, nicht zugelassene Therapie hilft in vielen Fällen, aber auch diese Therapie ist toxisch und gerade über eine solch lange Behandlungszeit problematisch. Es ist ein Riesenvorteil, wenn man den Patienten jetzt mit einem nichttoxischen Behandlungsmodus helfen kann. In vielen Fällen gelang es, die Steroiddosis bei mir auf 2 mg, 3 mg, 4 mg täglich zu reduzieren, das Asthma zu kontrollieren und weiteren Organbeteiligungen vorzubeugen. Ich wüsste nicht, was ich mache, wenn diese Therapie bei den Patienten, die ich derzeit behandle, nicht mehr als erstattungsfähig angesehen wird. Wie werde ich diese Patienten dann weiter behandeln?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Professor Moosig, dann Herrn Martin von GSK. Den habe ich bei mir nicht auf dem Zettel. Aber das spielt keine Rolle, wer immer der Martin ist, hat das Wort und dann Frau Wenzel-Seifert zur Nachfrage. Herr Professor Moosig.

Herr Prof. Moosig (DGRh): Ich wollte nur ergänzen, dass es eher so ist, dass die Datenlage für konventionelle immunsuppressive Medikamente sehr schlecht ist. Der klinische Eindruck ist, dass bestimmte Konstellationen – das hat meine Kollegin, Frau Professor Holle, eben ausgeführt –, insbesondere die vaskulitischen Manifestationen, schon auf Cyclophosphamid und ähnliche immunsuppressive Medikamente ansprechen. Die Datenlage ist aber relativ dünn. Es gibt Studien, die teilweise mit gemischten Patientenkollektiven gemacht worden sind. Es gibt keine wirklich guten Studien, sodass die MIRRA-Studie, die erwähnt wurde, auch unter dem Gesichtspunkt der Studienpopulation und der Eindeutigkeit der Intervention besser ist, als das, was wir bisher hatten. Falls das die Frage war: Man kann schon sagen,

dass konventionelle Immunsuppressiva auch eine gewisse Wirksamkeit haben. Ich hatte vorhin die Frage so verstanden, als würden die nichts nützen. Sie sind in der Steroideinsparung hilfreich, aber nicht so effektiv, wie wir es jetzt mit dem Mepolizumab sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Moosig. – Jetzt kommt Herr Dr. Martin Martin. Ich nehme an, das ist Herr Renninger?

Herr Wernitz (GlaxoSmithKline): Nein, Wernitz. Entschuldigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben den Rechner gewechselt?

Herr Wernitz (GlaxoSmithKline): Nein. Ich weiß nicht, warum das so angezeigt wird. Tut mir leid. – Die Frage zur Evidenz: Nach unserem Kenntnisstand ist die MIRRA-Studie die erste randomisierte, klinisch kontrollierte Studie bei der EGPA überhaupt. Zu den Immunsuppressiva gibt es nach unserem Kenntnisstand bis dato keine Studien höherer Evidenz. Das sind alles Studien aus anderen Vaskulitiden, wo man gesagt hat, das ist auch eine Vaskulitis, dann könnte es möglicherweise auch wirken. In der Zwischenzeit gab es sogar eine Studie zum Azathioprin, die gezeigt hat, dass es nicht wirksam ist und keinen Effekt auf die Steroide hat.

Sie hatten, Herr Vorsitzender, noch die Frage zur Vergleichbarkeit zwischen Kindern und Erwachsenen gestellt. Dazu waren wir im engen Austausch mit den Zulassungsbehörden, weil es immer eine Gradwanderung ist, klinische Studien an Kindern durchzuführen, auf der anderen Seite ein hochfunktionales Arzneimittel, das gut verträglich ist, zur Verfügung zu stellen. In Absprachen mit der EMA sind wir zu dem Ergebnis gekommen, dass eine Studie bei Kindern nicht machbar ist. Es gab in der Literatur auch nur 100 Fälle beschrieben.

Die Frage war auch auf die Immunsuppressiva bezogen. Ich glaube, gerade da ist es besonders wichtig, noch einmal auf die Immunsuppressiva zu schauen; denn neben der Tatsache, dass die nicht zugelassen sind, es keine Daten gibt, darf man nicht vergessen: Immunsuppressiva sind mit erheblichen, auch Langzeitkomplikationen verbunden. Dazu gehören auch Sekundärneoplasien, Sekundärmalignome, die gerade bei einer solchen vulnerablen Patientengruppe berücksichtigt werden müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wernitz. – Jetzt habe ich noch einmal Frau Wenzel-Seifert und danach Frau Preukschat vom IQWiG. – Frau Wenzel-Seifert, KBV, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Meine Frage war eigentlich dahin gehend, dass es zwei Ziele der immunsuppressiven Therapie gibt, einmal, den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen und das Einsparen der Glucos, was angesichts der Nebenwirkungen, die die haben, sicherlich ein wichtiges Ziel ist. Deshalb war die Frage: Setzen Sie sich dafür ein, oder ist das in diesem Patientenkollektiv vielleicht so, dass die das schon alle gehabt haben und das dann nicht mehr gemacht wird?

Die zweite Frage möchte ich anschließen, weil das Thema mit den beiden Phänotypen, den vaskulitischen und den eosinophilen, von Frau Professor Holle genannt wurde. Das habe ich in den Stellungnahmen, muss ich gestehen, zum ersten Mal gelesen. Als wir die Beratungsanfragen zu beantworten hatten, war das eigentlich kein Thema. Das ist noch nicht so lange her. Insofern hätte ich gern gewusst: Ist das ein neuer Gesichtspunkt in der Therapie der EGPA, der sich in den Leitlinien noch nicht niederschlägt? Vielleicht habe ich auch etwas überlesen.

Die zweite Frage, die sich dazu anschließt: Sie sagten, den vaskulitischen Typ würden Sie eher doch mit Immunsuppressiva behandeln. Das wäre dann aber in Analogie zu GPA und MPA; denn Evidenz gibt es für den vermutlich auch nicht, wenn es die insgesamt nicht gibt. Wie sieht die Studienpopulation in dieser Studie aus? Inwieweit kann man sagen, sind das Patienten, die weniger stark vaskulitisch und mehr durch die eosinophile Komponente

beeinträchtigt sind? – Das war eine Batterie von Fragen. Ich kann die eine oder andere auch wiederholen, wenn sie unterwegs verlorengelht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Holle, bitte.

Frau Prof. Holle (DGRh): Das Konzept ist nicht ganz neu, aber es ist neuer. Bis vor wenigen Jahren, muss man sagen, haben wir Mepolizumab offiziell nicht gehabt. Dass es diesen Phänotyp gibt, ist, sagen wir einmal, innerhalb der Vaskulitis-Community schon sehr lange bekannt. Es gibt auch eine entsprechende genetische Studie, nämlich die erste genomweite Analyse überhaupt, die ein europäisches Konsortium gemacht hat. Die zeigt sehr schön, dass es einen unterschiedlichen genetischen Hintergrund dieser zwei Phänotypen gibt. Sie untermauert auch noch einmal, dass es diese zwei Phänotypen gibt. Das ist eine Publikation Nature Communications aus dem Jahr 2017. Ich glaube, das haben wir auch aufgeschrieben. Sie sehen dort, dass dieser vaskulitische Phänotyp eher MPO-ANCA-positiv ist und einen ähnlichen genetischen Risikofaktor hat wie die MPA, die Mikroskopische Polyangiitis, während der eosinophile Phänotyp eher ANCA-negativ ist und genetische Risikofaktoren hat, die in Richtung gestörte Schleimhautbarriere gehen.

Das heißt: Vom genetischen Ansatz her kann man das sehr gut verstehen. Wenn man Kliniker ist und viele Patienten sieht, kann man das ebenfalls verstehen. Wenn Sie alte Kohortenpublikationen bereits aus dem Jahr 2005 aus Italien z.B. Alberto Sinico lesen, werden Sie finden, dass diese beiden Phänotypen auch damals schon beschrieben wurden. In Ermangelung einer damaligen Strategie, die eosinophilen gut therapieren zu können, wie wir es jetzt mit dieser Anti-Interleukin-5-Strategie haben, sind die in der Regel alle konventionell behandelt worden. Das große Problem ist dann immer, dass Sie diese persistierenden Manifestationen von Asthma, Sinusitis und möglicherweise auch Eosinophilie haben, während Sie das, was Vaskulitis und was schwer und organbedrohend ist, zum Beispiel mit Cyclophosphamid, wenn Sie eine klassische Glomerulonephritis oder eine alveoläre Hämorrhagie vor sich haben, gut behandeln können. Es gibt erste Daten, die noch nicht voll publiziert sind, dass man das wahrscheinlich ebenso mit Rituximab gut tun kann.

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

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Dann vielleicht zur Studienpopulation in der MIRRA: Was waren das für Patienten, und woran erkennen wir das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Holle, bitte.

Frau Prof. Holle (DGRh): Sie sehen zunächst an den Einschlusskriterien, dass diese Patienten keine organbedrohenden Manifestationen haben durften. Die Vaskulitis-Manifestationen sind zumeist die, die organbedrohend sind, also das klassische pulmorenale Syndrom. Das heißt, Sie sehen hier eine Population, die eher nicht schwerkrank ist, wobei, wenn Sie in die Tabellen schauen, werden sie finden, dass aus Versehen auch einmal jemand dort aufgeführt ist, der eine kardiale Beteiligung, in der Regel eine Myokarditis, hat, von der wir uns vorstellen, dass sie durch eine eosinophile Organinfiltration bedingt ist. Bei diesen Manifestationen besteht eine Unsicherheit, ob wir ein sicheres Ansprechen auf Mepolizumab haben. Das wissen wir noch nicht. Das ist auch eine große Frage der Vaskulitis-Community. Das kann ich Ihnen nicht sicher beantworten. Aber der Phänotyp, der oft nicht sehr schwer erkrankt ist und diese eosinophilen Erkrankungen wie Asthma, Sinusitis, möglicherweise auch Polyneuropathie hat, wird auf Anti-IL-5 ansprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holle. – Jetzt hat sich noch Herr Wernitz gemeldet. Bitte schön, Herr Wernitz.

Herr Wernitz (GlaxoSmithKline): Ich würde das noch ergänzen. Es war ein Einschlusskriterium in die MIRRA-Studie, dass die Patienten eine Eosinophilie und auch Asthma hatten, was in dem Zusammenhang ein eosinophiles Asthma ist. Das heißt, die

Eosinophilie war irgendwo gegeben. Auch hatte ein nicht unerheblicher Anteil erhöhte ANCA-Werte, also die antinukleären Antikörper, sodass wir davon ausgehen, dass unabhängig von dieser Diskussion, die geführt wird und die absolut verständlich ist – Es gab schon einmal andere Einteilungen der Vaskulitiden. Früher hieß das auch Churg-Strauss, zurzeit ist es eine ANCA-assoziierte Vaskulitis. Das ist im wissenschaftlichen Fluss, das ist vollkommen okay. Aber da Patienten mit Eosinophilie und erhöhtem ANCA in die Studie eingeschlossen waren, gehen wir davon aus, dass die Studie vollkommen dem Anwendungsgebiet entspricht.

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

Herr Prof. Moosig (DGRh): Ich wollte das ergänzen, was Frau Holle gesagt hat, dass die Rezidive und vor allem häufig die eosinophilen Manifestationen eher das sind, was uns im Langzeitverlauf, also im chronischen Verlauf, die Probleme macht und was die hohen und eigentlich zu hohen Glucocorticoid-Dosen bedingt. Diese MIRRA-Population war zu einem größeren Teil mit Patienten, die rezidivierende Verläufe hatte. Da sind es häufig diese Manifestationen, entweder das Asthma selbst, das sehr hohe Glucocorticoid-Dosen erfordert und durch die reine inhalative Therapie nicht zu kontrollieren ist, oder auch sinusitische Manifestationen, also typische Dinge, die wir eher dieser eosinophilen Komponente der Erkrankung zurechnen würden. Daraus resultierend kann man Ihre erste Frage, ob wir Immunsuppression zur Krankheitseindämmung oder zur Glucocorticoid-Einsparung nicht sauber trennen, weil es eigentlich das Gleiche ist, dass man von diesen Kortison-Dosen herunterkommt.

Wenn Sie die Remissionskriterien anschauen, werden Sie sehen, dass in der Regel eine Glucocorticoid-Grenze genannt ist, ab der man überhaupt erst von einer Remission sprechen kann. Das war zum Beispiel in der MIRRA-Studie mit 4 mg Prednison-Äquivalent pro Tag sehr streng gefasst. Die üblichen, zum Beispiel von der EULA definiert, sind 7,5 mg. Das ist ein fester Bestandteil des Kriteriums der Remission. Insofern kann man das nicht trennen. Ganz wichtig ist immer das Anliegen, von den hohen Glucocorticoid-Dosen herunterzukommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Moosig. – Jetzt dazu eine Nachfrage von Frau Wenzel-Seifert, dann Frau Preukschat.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich bin jetzt vielleicht ein wenig insistierend. Das liegt daran, dass ich immer noch hin und herschwimme. Es ist überhaupt die Frage, die wir hier beantworten müssen: Hätten diese Patienten vermehrt mit Immunsuppressiva behandelt werden sollen, ja oder nein? Nun haben wir die beiden Phänotypen, die Sie uns im Rahmen des Verfahrens erläutert haben. Nun frage ich mich: Wenn Sie vorher gesagt haben, eigentlich hätte man die nicht mit Immunsuppressiva behandeln müssen oder allenfalls zur Einsparung von Glucos, wobei das durchaus ein nicht unwesentliches Ziel ist, passt das zu der Studienpopulation? Sind das vor allen Dingen Patienten, von denen man sagen würde, dass sie eher nicht von Immunsuppressiva profitieren würden, weil sie einen eosinophilen Typ haben? Das war eigentlich meine Frage. Wie stelle ich das anhand der Patientencharakteristika fest? Woran kann man das ablesen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Professor Holle.

Frau Prof. Holle (DGRh): Anhand der bestehenden Patientencharakteristik dieser MIRRA-Studie können Sie das nicht sicher auseinanderdividieren. Aber an der Tatsache, dass die alle schon Standard of care und eine Immunsuppression haben, können Sie sehen, dass diese Immunsuppression einen gewissen Sinn hat. Darauf satteln Sie dann dieses Mepolizumab auf. Es wird Ihnen definitiv für diese eosinophilen Manifestationen und insbesondere für die Langzeitkontrolle helfen; denn wie mein Kollege schon ausgeführt hat, das Problem dieses relapsierenden und rezidivierenden Verlaufs sind zumeist Asthma-Exazerbationen mit Anstieg der Eosinophilen mit einem Rhinitis-/Sinusitis-Problem. Das werden Sie

möglicherweise durch Mepolizumab allein oder in Kombination mit einer reduzierten Glucocorticoid-Dosis, möglicherweise zusätzlich noch mit Standardimmunsuppression lösen.

Es kann auch sein, dass Sie einen Phänotyp haben, der überlappt. Sie haben durchaus Patienten, die MPO-ANCA-positiv sind und einmal eine Glomerulonephritis gehabt haben. Das ist das, was wir Vaskulitismanifestation nennen. Aber die haben vielleicht auch ein therapierefraktäres Asthma mit einer eosinophilen Alveolitis, also einer entsprechenden Lungenmanifestation gehabt. Diese Patienten profitieren wahrscheinlich von beiden, nämlich Steroiden, möglicherweise einer konventionellen Immunsuppression wie MTX oder AZA plus Mepolizumab.

Es liegen leider, das ist das Problem, viele Daten nicht vor, weil die Studien nicht gemacht worden sind. Das muss man im Hinterkopf behalten. Die konventionelle Immunsuppression hat sicherlich einen gewissen Stellenwert, aber das Mepolizumab ist ein entscheidender Game Changer, um den langzeitrezidivierenden und relapsierenden Verlauf zu kontrollieren und die Glucocorticoide herunterzubringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Holle. – Jetzt habe ich Herrn Professor Moosig und Herrn Dr. Kardos. Herr Professor Moosig, bitte.

Herr Prof. Moosig (DGRh): Ich kann das kurz dahin gehend ergänzen: Ich glaube, die Kernfrage, die dahintersteckt, ist, ob in der MIRRA-Studie eine geeignete Vergleichstherapie gewählt wurde. Da das in der Studie so und nicht anders gemacht wurde, wird man die Frage aus meiner relativ umfangreichen Erfahrung mit dieser Erkrankung ganz definitiv nicht beantworten können. Unter Berücksichtigung dieser Studienpopulation ist mein Eindruck nicht, dass man durch eine Steigerung der konventionellen Immunsuppressiva diesen Effekt an Glucocorticoid-Einsparung auch auf die Remissionsraten erreicht hätte. Ich bin sehr überzeugt davon, dass es nicht so ist. Aber da die Studie so designt war, wie sie designt war, kann ich es nicht beweisen.

Was man vielleicht noch im Hinterkopf haben muss, ist, dass wir von einer extrem seltenen Erkrankung reden. Alle, die sich mit Vaskulitiden beschäftigen, sind extrem begeistert, dass es überhaupt gelungen ist, eine solche RCT weltweit mit dieser Patientenzahl aufzustellen. Wenn Sie das mit Standardstudien vergleichen, zum Beispiel bei Hypertonus usw., ist das eine lächerlich geringe Patientenzahl. Aber für unsere Verhältnisse ist das schon wahnsinnig gut, weil diese Krankheit extrem selten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Moosig. – Herr Dr. Kardos.

Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga e. V.): Ich möchte aus meiner klinischen Sicht unterstützen, dass eine scharfe Unterscheidung zwischen asthmatischen Beschwerden, also eosinophilen Beschwerden, auf der einen Seite und vaskulitischen Beschwerden auf der anderen Seite klinisch nicht möglich ist. Nachdem die AZA oder Cyclophosphamide oder was auch immer auch zur Kortisonreduktion Gott sei Dank beigetragen haben, verwischt sich das alles. Es ist noch zu bedenken, dass es Langzeitverläufe gibt. Möglicherweise kann sich auch dieser Phänotyp ändern. Ich habe gesehen, dass die Zugabe von Mepolizumab den Verlauf und die toxischen Kortisondosen auf jeden Fall zu reduzieren vermag. Wie sich das auf die Immunsuppression durch Azathioprin und Co. auswirken wird, kann ich aus meiner Erfahrung nicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kardos. – Jetzt Herr Wernitz von GSK dazu.

Herr Wernitz (GlaxoSmithKline): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Unabhängig von der Frage der fehlenden Zulassung und der Evidenz: Es wird, wie schon gesagt wurde, quasi als individueller Heilversuch gemacht. Wir haben in der MIRRA-Studie diese Patienten gehabt. 77 Prozent der Patienten hatten bereits im Vorfeld Immunsuppressiva und sogar 34 Prozent Cyclophosphamid. Das heißt, man kann sagen, es ist wirklich alles ausgeschöpft worden. Aus der Literatur ist bekannt, dass Glucocorticoide, gegebenenfalls in Kombination mit

Immunsuppressiva, nicht wirklich zu einer dauerhaften Rezidivfreiheit führen. Deshalb ist es wichtig, eine Substanz einzuführen, die gezielt an die Eosinophilen angreift.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wernitz. – Jetzt habe ich Frau Preukschat vom IQWiG. Bitte schön, Frau Preukschat.

Frau Preukschat: Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich wollte auf einige Dinge zurückkommen, die schon angesprochen wurden, aber zu denen ich noch Fragen habe. Zunächst als Anmerkung und vielleicht als Beruhigung für einige Kliniker, die hier erstmals dabei sind: Es geht hier nicht um die Erstattbarkeit des Arzneimittels, sondern es ist erstattungsfähig und wird es auch bleiben.

Unsere Aufgabe ist, eine Aussage zum Zusatznutzen zu machen. Das heißt: Können wir diesem Effekt, den wir in der MIRRA-Studie sehen, trauen? Und vor allen Dingen: Können wir dem Effekt in seiner Größenordnung trauen? Das ist auch etwas, was schon angesprochen worden ist. Nach allem, was heute gesagt wurde, habe ich noch zwei Fälle. Es wurde zwar richtigerweise gesagt, in der Vergangenheit hat ein Großteil der Patienten – fast 80 Prozent – Immunsuppressiva als Vorbehandlung bekommen. Zu Baseline waren das jedoch in der Vergleichsgruppe nur 46 Prozent. Grundsätzlich war es während der Studie verboten, eine immunsuppressive Therapie zu initiieren bzw. diese Initiierung führte dann zum Studienausschluss, was erst einmal eine gewisse Hürde darstellt, wie man sich vorstellen kann.

Wir müssen uns fragen: Sind die Patienten im Vergleichsarm der Studie mit diesen – sage ich einmal – nur 50 Prozent Immunsuppressiva zu Baseline mit der weiteren alleinigen Anpassungsmöglichkeit im weiteren Studienverlauf, die nur für die oralen Kortikosteroide und nicht für die Immunsuppressiva bestand, adäquat therapiert?

Auch wenn nur 10 Prozent ANCA-Positive hier dabei waren, habe ich dennoch herausgehört, dass man grundsätzlich sowohl für die ANCA-Positiven als auch für die ANCA-Negativen, also sowohl für den vaskulitischen als auch den eosinophilen Typ, in der Regel – bitte korrigieren Sie mich – eine Kombinationstherapie macht. Wir sehen hier, dass das in relevantem Umfang zur Baseline und auch im weiteren Verlauf nicht erfolgt ist. Weitere Hinweise, die uns zweifeln lassen, sind, dass wir auch bei den Subgruppenanalysen sehen, dass der Vorteil von Mepolizumab bei den Patienten ohne Immunsuppressiva zu Baseline deutlich ausgeprägter ist.

In dem Zusammenhang möchte ich noch einmal erwähnen, wie schade es ist, dass wir keine verwertbaren Subgruppenanalysen vorliegen haben. Das heißt, die Daten, die ich nannte, dienen nur zur Orientierung. Wir haben für uns für die Bewertung keine verwertbaren Subgruppenanalysen für die Operationalisierung bzw. insbesondere für das Effektmaß relatives Risiko, das wir uns anschauen möchten. Das ist wirklich bedauerlich. Das gilt auch für die anderen Mepolizumab-Projekte, die wir heute noch beraten werden. Das heißt, wir bräuchten Subgruppenanalysen, die das Effektmaß relatives Risiko, das wir schon jahrelang standardmäßig in den Nutzenbewertungen anschauen, adressieren. Dennoch gehen die Subgruppenanalysen, die wir haben, in die Richtung, dass sie zeigen, wir haben einen größeren Vorteil von Mepolizumab bei den Patienten, die keine Immunsuppressiva zu Baseline in diesen beiden Remissionsendpunkten bekommen haben. Das ist genau die Gruppe, bei der wir immer noch die Sorge haben, ob sie wirklich in dieser weltweiten Studie im Vergleichsarm adäquat therapiert worden ist, und können wir damit insgesamt dem Effekt von Mepolizumab, den wir hier sehen, in seiner Größenordnung trauen?

In dem Zusammenhang wollte ich erwähnen, dass es interessanterweise vom kanadischen Vaskulitis-Network eine Studie gibt, die sowohl ANCA-positive als auch ANCA-negative Patienten untersucht hat. Es ist nur eine retrospektive Studie, aber sie ist trotzdem interessant, weil sie zeigt – das wurde schon gesagt –, dass man durchaus auch eine Remission mit konventionellen Immunsuppressiva erreichen kann. Die Kollegen aus Kanada

fordern am Ende, dass man unbedingt Head-to-Head-Studien von Mepolizumab gegenüber konventionellen Immunsuppressiva braucht. Diese Frage geht jetzt an die Kliniker: Mich würde interessieren, wie Sie das sehen. Vielleicht können Sie in dem Zuge eine Aussage dazu machen. Sie haben sie eigentlich schon gemacht. Sie haben gesagt, man kann sich nicht sicher sein, dass diese Patienten alle adäquat therapiert wurden, aber vielleicht könnten Sie das noch einmal zusammenfassen.

An den pU geht der Hinweis, dass uns verwertbare Subgruppenanalysen weitergeholfen hätten. Wie gesagt, das ist die Anforderung, dass die sich auf das Effektmaß relatives Risiko beziehen. Das ist etwas, was schon seit Jahren Standard ist. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Ich beginne mit Herrn Wernitz, der sich schon gemeldet hat, während Sie noch gesprochen haben. Danach habe ich noch zwei Wortmeldungen, zum einen Herrn Professor Moosig und Herrn Kardos. – Herr Wernitz, bitte.

Herr Wernitz (GlaxoSmithKline): Wir haben schon wiederholt über die Kombination von Glucocorticoiden und Immunsuppressiva gesprochen. Glucocorticoide sind zugelassen, Immunsuppressiva nicht. Es gibt auch keine Evidenz. Es gibt dementsprechend auch keine Dosierungsempfehlung und keine Eskalationsschemata. Es gibt keinerlei Angaben zu sequenziellen Therapien, additiven Therapien. Das ist alles dem Kliniker im klinischen Judgement vorbehalten, und wir gehen davon aus, dass alle Studienärzte, die in GCP usw. geschult und Experten auf diesem Gebiet sind, maximal patientenadäquat therapiert haben. Die MIRRA-Studie ist die erste prospektive randomisierte klinisch kontrollierte Studie mit einem riesigen Patientenkollektiv. Ich will das nicht mit retrospektiven Studien vergleichen. Es sollte in diesem Hause der Goldstandard sein, dass wir primär über randomisierte klinisch kontrollierte prospektive Studien reden.

Ein Missverständnis möchte ich gern ausräumen; denn Sie haben gesagt, dass es verboten war, Immunsuppressiva in der MIRRA-Studie hinzuzufügen. Das ist leider nicht richtig. Es war erlaubt, es ist auch erfolgt, und zwar bei einem Patienten in der Mepolizumab-Gruppe und bei zwei Patienten in der Kontrollgruppe. Das hat allerdings dazu geführt, dass die von der weiteren Studienmedikation ausgeschlossen wurden. Sie sind explizit nicht ausgeschlossen worden, es war auch nicht verboten. Auch die Auswertung ist weiter erfolgt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wernitz. – Jetzt habe ich Herrn Professor Moosig und Herrn Dr. Kardos. Bitte schön, Herr Moosig.

Herr Prof. Moosig (DGRh): Zunächst einmal: Head-to-Head-Studien lieben wir auch. Ich hätte auch nichts dagegen, wenn wir bessere Daten hätten. Aber es gibt wenige Studien, mit denen man vergleichen kann. Es ist richtig, dass man auch mit konventionellen Immunsuppressiva – das zeigen retrospektive Auswertungen von Kohorten – Remission erreichen kann. Wir haben unsere Kohorte einmal dahin gehend ausgewertet; dass hatten wir der Literatur beigelegt. Das waren immer 150 Patienten, und da gab es ein relativ strenges Vorgehen. Das heißt, die wurden ständig erneut evaluiert und die Therapie nur mit konventionellen Medikamenten angepasst. Mepolizumab war damals noch nicht verfügbar.

Man könnte sagen, das war in dieser recht großen Kohorte mit 150 Patienten ein Treat-To-Target-Vorgehen. Auch da sehen Sie trotz dieses relativ stringenten Vorgehens, dass man bei sehr vielen Patienten eben nicht die Glucocorticoide in den Bereich senken konnte, in dem man sie heute nach den Definitionen der Remission gern hätte, schon gar nicht in den 4-mg-Bereich, und dass bei sehr vielen Patienten allein die Anpassung der konventionellen Immunsuppressiva nicht zu dauerhaften Remissionen führt, was nicht heißt, dass man bei einigen Patienten Remissionen erreicht. Wie gesagt, das ist immer davon abhängig, wie man die Remission definiert. Manche Definitionen gehen nur von der Abwesenheit von Krankheitsaktivität aus und sagen nichts zu Glucocorticoiden aus. Da können Sie mit sehr hohen Glucocorticoid-Dosen auch eine Remission induzieren. Damit wäre man aber im

echten Leben nicht zufrieden. Deshalb gibt es verschiedene strenge Remissionsdefinitionen. Wenn man die sehr strenge aus der MIRRA-Studie zum Beispiel an unsere alte Kohortenauswertung, die – das muss ich zugeben – qualitativ nicht mit einer kontrollierten Studie mithalten kann, anlegen würde, hätte mit konventioneller Immunsuppression nur ein sehr geringer Teil von Patienten jemals überhaupt eine Remission nach dieser Definition erreicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Moosig. – Herr Kardos.

Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga e. V.): Danke schön. – Ich wollte nur kurz erwähnen, dass die hier eingeschlossenen Patienten eher das milde Spektrum dieser Erkrankung betrafen. Deshalb brauchen wir uns nicht zu wundern, dass die ANCA-MPO-positiven Fälle in der Minderheit sind. Im klinischen Verlauf sind es die vaskulitischen Fälle, die schwerwiegende Probleme machen. Darin liegt vielleicht auch eine gewisse Erklärung. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kardos. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Renninger, bitte.

Herr Renninger (GlaxoSmithKline): Ich habe noch eine Anmerkung zu den Subgruppenanalysen, auf die Frau Preukschat eingegangen ist. Nur noch als Ergänzung: Für die ko-primären Endpunkte wurden in der Studien Subgruppenanalysen durchgeführt, je nachdem, ob die Patienten Immunsuppressiva zu Baseline bekommen haben oder nicht. Hier sehen wir in beiden Gruppen einen positiven Effekt von Mepolizumab. Der ist in beiden Gruppen zu sehen. Wir sehen nicht, dass er in der einen Gruppe nicht wirkt oder dass Mepolizumab in der einen Gruppe nicht wirkt. Die Konfidenzintervalle überlappen sich hier. Wir sehen auch in den durchgeführten Interaktionstests keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch diesen Faktor. Dementsprechend haben wir für das Dossier die Subgruppenanalysen dargestellt, die in der Dossievorlage gefordert sind, nämlich die für Region, Alter, Geschlecht und Schweregrad. Auch hier haben wir keinen Hinweis auf eine relevante Effektmodifikation gesehen.

Zum Hinweis, dass die Subgruppenanalysen nur auswertbar seien, wenn das relative Risiko herangezogen wird: Die Ergebnisse mögen sich dann im Detail unterscheiden, aber wenn es eine relative Effektmodifikation geben sollte, wird man das auch mit dem Odds Ratio sehen. Relevante Effektmodifikationen können auf beide Weisen gesehen werden. Wir haben für die Interaktionstestung und die Subgruppenanalysen ein wissenschaftlich valides Verfahren verwendet, und dementsprechend ist das aus unserer Sicht so in Ordnung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Renninger. – Ich sehe keine weiteren Fragen oder Anmerkungen mehr. Herr Diessel, wenn Sie kurz zusammenfassen wollen? Oder machen Sie es nachher in einem Rutsch?

Herr Diessel (GlaxoSmithKline): Da sich die externen Experten unterscheiden, fasse ich kurz zusammen. Es bleibt festzuhalten, dass es sich bei der EGPA um eine seltene Erkrankung mit schweren Symptomen handelt, dass nur Mepolizumab zielgerichtet an den Ursachen der EGPA ansetzt. Die Studienergebnisse zeigen signifikante und eindeutige Vorteile für Mepolizumab gegenüber der bisherigen Therapie in der Morbidität und Lebensqualität. Wichtig hervorzuheben sind die deutlichen Ergebnisse zur Remission der EGPA und die erhebliche Reduktion der OCS. Wir beantragen daher, die Ergebnisse von Mepolizumab mit einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bestätigen. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, herzlichen Dank an die Kliniker, die uns Rede und Antwort gestanden haben, auch an den pharmazeutischen Unternehmer. Wir werden zu wägen haben, was hier diskutiert wurde. Damit beenden wir diese Anhörung. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:23 Uhr