

# Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Dupilumab (D-804)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 22. August 2022  
von 10:00 Uhr bis 11:11 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Herr Azabdaftari

Frau Zietze

Frau Dr. Atenhan

Herr Dr. Klaus

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

Herr Dambacher

Frau Dr. Link

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Glinzer

Frau Surmund

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

Frau Weihing

Frau Heinemann

Angemeldeter Teilnehmender der **Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP):**

Frau Prof. Dr. Gappa

Herr Prof. Dr. Hamelmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V. (GPA):**

Herr Prof. Dr. Kopp

Angemeldeter Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) e. V.:**

Frau Prof. Dr. Lau

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

Herr Dr. Kardos

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

Herr Dr. Rasch

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben wieder Anhörungstag und beginnen mit Dupilumab, neues Anwendungsgebiet, jetzt schweres Asthma bei Kindern zwischen sechs und elf Jahren. Wir haben hierzu schon mehrere Verfahren gehabt. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 8. Juli dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, als Fachgesellschaften die Deutsche Atemwegsliga, die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, die Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin, die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie, als weitere pharmazeutische Unternehmer LEO Pharma GmbH, AstraZeneca, GlaxoSmithKline und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Sanofi müssten anwesend sein Herr Denis Azabdaftari, Frau Zietze, Frau Dr. Atenhan und Herr Dr. Klaus, für die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie Frau Professor Gappa und Herr Professor Hamelmann, für die Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin Herr Professor Kopp, für die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie Frau Professor Lau, für die Deutsche Atemwegsliga Herr Dr. Kardos, für LEO Pharma Herr Dambacher und Frau Dr. Link, für AstraZeneca Frau Glinzer und Frau Surmund, für GlaxoSmithKline Frau WeiHING und Frau Heinemann – Frau Heinemann? – Fragezeichen –, für den vfa Herr Rasch.

Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung des Wirkstoffs im neuen Anwendungsgebiet zu adressieren. Danach treten wir in die Frage- und Antwortrunde ein. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer?

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis):** Das mache ich gern, Herr Professor Hecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön. Dann haben Sie das Wort, Frau Zietze.

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis):** Danke schön, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, die Nutzenbewertung für Dupilumab in der Indikation schweres Asthma bei Kindern zwischen sechs und elf Jahren diskutieren zu können. Zunächst möchte ich Ihnen gern unsere Delegation vorstellen. Wir haben uns heute hier in Berlin zusammengefunden. Mit mir im Raum sind Frau Dr. Atenhan, sie verantwortet die Medizin im Bereich Immunologie und Atemwege, Herr Azabdaftari und Herr Dr. Klaus waren maßgeblich für das Nutzendossier und die Stellungnahme verantwortlich. Mein Name ist Henny Zietze, ich leite den Bereich Evidenzbasierte Medizin bei Sanofi.

Wir sprechen heute über schweres, unkontrolliertes Asthma, eine Erkrankung, die grundsätzlich für die Betroffenen sehr belastend ist. Bei Kindern – das können Sie sich leicht vorstellen – ist die Krankheitslast ebenfalls gravierend. Wenn Kinder aufgrund schwerer Exazerbationen des Asthmas in die Notaufnahme gebracht werden oder längere Zeit im Krankenhaus bleiben müssen, stellt das für sie und ihre Eltern eine enorme Belastung dar. Dazu können die Asthmasymptome unter anderem zu Problemen beim Durchschlafen führen. Die Kinder sind weniger belastbar, können an Aktivitäten nicht im selben Maße teilnehmen wie ihre Altersgenossen und werden deshalb oft ausgegrenzt.

Dank stetiger Forschung eröffnen sich zunehmend bessere Therapiemöglichkeiten für betroffene Kinder; dennoch sind die therapeutischen Möglichkeiten bei schwerem Asthma nach wie vor begrenzt. Bisher wurden deshalb häufig dauerhaft hochdosierte inhalative

Kortikosteroide, kurz: ICS, eingesetzt. Diese sind zwar wirksam, jedoch gerade in der Langzeitanwendung mit gravierenden Nebenwirkungen verbunden. Insbesondere können sie das Körperwachstum negativ beeinflussen.

Mittlerweile stehen für die von schwerem Asthma betroffenen Kinder Therapieoptionen mit monoklonalen Antikörpern zur Verfügung. Vor Dupilumab waren bereits zwei Biologika verfügbar, diese sind jedoch in unterschiedlichen spezifischen Patientenpopulationen zugelassen und nicht für alle Kinder mit schwerem Asthma einsetzbar. Dupilumab ist im Anwendungsgebiet schweres Asthma bei Kindern für eine breite Patientenpopulation zugelassen, nämlich für schwer betroffene Kinder ab sechs Jahren mit einer zugrunde liegenden Typ-2-Inflammation, charakterisiert durch erhöhte Werte von Eosinophilen im Blut oder durch erhöhte fraktionierte ausgeatmete Stickstoffmonoxidwerte, kurz FeNo-Werte.

Die Wirksamkeit und die Sicherheit von Dupilumab wurden in einer doppelblinden randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie, der Studie VOYAGE, mit über 400 Kindern über 52 Wochen nachgewiesen. In diese Studie wurden Kinder eingeschlossen, die trotz mittel- oder hochdosiertem ICS und einer weiteren Kontrollmedikation keine Asthmakontrolle erreichten. Die Kinder mussten unter anderem im Jahr vor Studieneinschluss eine Hospitalisierung oder den Einsatz von systemischen Kortikosteroiden oder einen Besuch in der Notaufnahme aufgrund ihrer Asthmasymptome erfahren haben. Die Studie VOYAGE vergleicht Dupilumab plus Hintergrundtherapie mit Placebo plus Hintergrundtherapie. Als Hintergrundtherapie waren mitteldosierte ICS plus eine weitere Kontrollmedikation oder hochdosierte ICS plus eine weitere Kontrollmedikation erlaubt. Als Kontrollmedikation waren dabei lang wirksame Beta-2-Sympathomimetika, kurz: LABA, lang wirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten, kurz LAMA, Leukotrienrezeptor-Antagonisten, kurz: LTRA, sowie Methylxanthine vorgesehen. Die Mehrzahl der Patienten wurde mit ICS und LABA behandelt. Der Einsatz von LAMA war in der Studie erlaubt, er war jedoch damals nicht etabliert.

Die Hintergrundtherapie und die Eskalationsmöglichkeiten entsprachen dem zum Zeitpunkt der Studienplanung gültigen medizinischen Stand und setzen aus Sicht von Sanofi die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA hinreichend um. In der Studie VOYAGE wurde bei den eingeschlossenen Kindern die Rate der Asthma-Exazerbationen um 59 Prozent gesenkt. Sie mussten damit aufgrund ihres Asthmas seltener in die Notaufnahme oder ins Krankenhaus und seltener mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden als die Kinder im Kontrollarm. Sie erreichten auch eine bessere Kontrolle ihres Asthmas. Der ACQ 5, ein etabliertes Instrument zur Messung der Asthmakontrolle, verbesserte sich statistisch signifikant und klinisch relevant im Vergleich zum Kontrollarm. Dies gilt ebenso für die Lebensqualität. Auch hier zeigten sich in der Studie statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen für die Kinder im Dupilumab-Arm.

Damit steht nun mit Dupilumab eine innovative Therapieoption zur Verfügung, die einen erheblichen Zusatznutzen in patientenrelevanten Endpunkten zeigen konnte. Diese eindrucklichen Ergebnisse sind jedoch leider in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt worden. Die Generierung belastbarer Evidenz bei Kindern zwischen sechs bis elf Jahren, insbesondere mit dem eher seltenen Krankheitsbild schweres unkontrolliertes Asthma ist schwierig. Mit der Studie VOYAGE ist für Dupilumab qualitativ hochwertige Evidenz aus einer doppelblinden RCT für diese Altersgruppe verfügbar.

Limitationen bei der Umsetzung der zVT in der Studie wurden von Sanofi proaktiv beschrieben und auch dargelegt, weshalb die vom G-BA festgelegte zVT nach Ansicht von Sanofi hinreichend umgesetzt ist. Wir sehen die Studie deshalb weiterhin als für die Nutzenbewertung geeignet an. – Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit. Wir stehen jetzt gern für die Diskussion zur Verfügung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Zietze, für diese Einführung. Damit sind wir beim zentralen Problem, VOYAGE bewerten oder nicht, zVT umgesetzt oder

nicht. Ich habe drei Fragen an die Kliniker, die auf das eingehen, was in den Stellungnahmen ein Stück weit zum Ausdruck gebracht wurde. Die erste Frage ist: Wie hoch ist aus Ihrer Sicht der Anteil an Kindern mit schwerem Asthma im Anwendungsgebiet von Dupilumab, für die eine Behandlung mit Omalizumab infrage kommt? Sie haben in Ihren Stellungnahmen gesagt, dass es eine relativ kleine Gruppe wäre. Dann würde uns interessieren, wie in der klinischen Praxis der Therapieerfolg bei Kindern mit schwerem unkontrolliertem Asthma durch die Eskalation mit Tiotropium eingeschätzt wird. Als letzte Frage: Welchen Stellenwert für die Therapieentscheidung hat die exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion? Auch hierzu ist einiges geschrieben worden. Könnten Sie uns dazu einige Anhaltspunkte geben? Die Fragen gehen ausdrücklich an die Kliniker. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Bitte im Chat eine Wortmeldung. – Frau Professor Lau, bitte.

**Frau Prof. Dr. Lau (DGAKI):** Ich möchte nicht Frau Gappa zuvorkommen, vielleicht Frau Gappa zuerst. Sie hatte ihre Hand nicht per Zeichen, sondern quasi real gehoben. – Monika, mach Du zuerst, und ich schaue einmal, dann kommt Matthias, jetzt kommen alle.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Moment einmal. Ich wäre dankbar, wenn Sie das im Chat machen. Ich habe nur zwölf Bilder vor mir, und wenn jemand die Hand hebt, den ich nicht vor mir sehe, haben wir Pech gehabt. – Sie haben jetzt die Wortmeldungen verteilt. Wer beginnt?

**Frau Prof. Dr. Lau (DGAKI):** Frau Gappa würde ich sagen. Ich habe nichts zu sagen, aber ich würde es vorschlagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danach Frau Lau, Herr Kopp, Herr Kardos, und dann schauen wir einmal, wer noch etwas sagen möchte. Herr Hamelmann hat sich auch gemeldet. – Okay, bitte schön.

**Frau Prof. Dr. Gappa (GPP):** Vielen Dank. – Ich spreche für die Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie und in meiner Eigenschaft als Sprecherin der AG Asthma. Wir haben uns die VOYAGE-Studie im Vorfeld angeschaut und in unserer Stellungnahme bereits zu den Fragen, die Sie gerade gestellt haben, Stellung genommen. Ich würde das noch einmal bekräftigen. Aus der VOYAGE-Studie ist es so, dass man nach den Daten, die enthalten sind, annehmen kann, dass ungefähr ein Fünftel der Kinder für eine Omalizumab-Therapie infrage kämen, das heißt, dass die anderen entweder aus dem IgE-Indikationsspektrum herausfallen oder die perenniale Sensibilisierung nicht aufweisen oder bei den Jugendlichen die Lungenfunktionskriterien nicht erfüllen, sodass ein wesentlicher Anteil, nämlich drei Viertel bzw. vier Fünftel der in die Studie eingeschlossenen Probanden nicht für eine Omalizumab-Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht käme.

Das andere, was wir ausgeführt haben, ist, dass eine Studie, in die Omalizumab mit aufgenommen würde, nicht denkbar ist, weil eine Doppeltherapie mit Biologika weder jemals durchgeführt noch vertretbar wäre, sodass diese Option eigentlich ausgeschlossen ist.

Die letzte Frage, die Sie gestellt haben, war zur Anwendung der LAMAs, sprich: Tiotropium, in der Pädiatrie. Das ist eine zusätzliche Option, aber die Wirksamkeit ist sicherlich auch auf eine Untergruppe beschränkt, wie jede Kombination von Antiasthmatica jeweils bei einigen Patienten wirkt oder nicht wirkt. Das ist in mehreren Studien gezeigt worden. Wir können nach den Daten, die aus dem Register „Schweres Asthma“ zur Verfügung stehen, sagen, dass wiederum maximal ein Fünftel der Kinder dort dauerhaft mit einem LAMA behandelt ist. Es ist keine Therapie, die für die Mehrheit der Patienten wirksam infrage kommt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Gappa. – Jetzt habe ich Frau Professor Lau, Herrn Professor Kopp, Herrn Dr. Kardos und Herrn Professor Hamelmann. – Bitte schön, Frau Lau.

**Frau Prof. Dr. Lau (DGAKI):** Vielen Dank. – Ich schließe mich der Vorrednerin an, gerade in Bezug auf die Eligibility für Omalizumab. Das ist in der Tat eine Subgruppe, längst nicht alle Kinder mit schwerem unkontrolliertem Asthma. Zu der Ausführung von Tiotropium-Bromid:

Es ist so, dass das eigentlich sehr selten auf dem Weg zu Stufe 5 oder 6 noch einen spürbaren Benefit bringt, wenn ein Asthma schlecht kontrolliert ist, auch Patienten allein von der Adhärenz, wenn sie sehr viele inhalative Medikamente haben, eher kapitulieren. Die meisten Patienten kommen gut mit einem Kombinationspräparat plus Notfallspray klar. Wenn Sie noch ein drittes oder gar viertes Medikament nehmen, ist das oft nicht unbedingt regelmäßig. Das muss man sagen.

Zum FeNo: Das war eine weitere Frage, die Sie gestellt haben. Es ist so, dass bei dem schweren Asthma, sofern mittel- oder hochdosiert inhalative Steroide eingesetzt werden oder sich der Patient auch einmal selbst mit Steroiden systemisch therapiert, oft der FeNo-Wert nicht mehr so hoch ist, wie vielleicht am Anfang, als man die Diagnose gestellt hat. Das heißt, er ist im Grunde genommen ein guter Wert, um zu schauen, ob der Patient seine Medikamente überhaupt nimmt, aber ich glaube, dass das einen im Verlauf eines schweren Asthmas nicht mehr ganz zuverlässig leiten kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Professor Lau. – Jetzt Herr Professor Kopp, dann Herr Kardos, Herr Hamelmann und danach eine Frage von Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Bitte schön, Herr Kopp.

**Herr Prof. Dr. Kopp (GPA):** Ich spreche für die GPA. Ich möchte mich meinen Vorrednerinnen anschließen. Der Anteil der Patienten, die mit Omalizumab hätten behandelt werden können, liegt bei etwa 20 Prozent. Mir ist noch wichtig, zu betonen, und das steht im ersten Satz der Asthma-Definition von GINA und der nationalen Versorgungsleitlinie, dass Asthma eine heterogene Erkrankung ist. Wir können also nicht alle Patienten sozusagen nach dem gleichen Muster behandeln, und gerade für das schwere Asthma gibt es einen klaren medical need, dass wir verschiedene Therapieoptionen brauchen. Deshalb schließen wir uns, wie in der Stellungnahme betont, nicht der Bewertung des IQWiG an.

Für die zweite Frage wollte ich noch darauf hinweisen, dass für die LAMAs gezeigt werden konnte, dass es zu einer Verbesserung der Lungenfunktion kommt. Effekte auf die Asthma-Kontrolle oder die Asthma-Exazerbation konnten für die LAMAs nicht gezeigt werden. Das ist aus meiner Sicht ein wichtiger Hinweis. Das schwere Asthma ist nicht durch die Anzahl an Medikamenten definiert, sondern wie in der Definition festgehalten, hoher Bedarf an inhalativen Kortikosteroiden, hochdosiert. Das ist für einen Großteil der Patienten, die in der VOYAGE-Studie eingeschlossen sind, für über 80 Prozent, gegeben. Deshalb verstehen wir vonseiten der GPA nicht, warum die Studie VOYAGE nicht zur Nutzenbewertung von Dupilumab herangezogen worden ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Kopp. – Jetzt Herr Dr. Kardos, bitte.

**Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga):** Ich spreche für die Deutsche Atemwegsliga. Ich bin Erwachsenen-Mediziner, der viel seltener als die Vorredner Kinder behandelt. Ich möchte das Statement unterstreichen. Asthma ist eine heterogene Erkrankung. In meinen Worten bedeutet das, dass keinesfalls alle Kinder auf das hervorragende Medikament Omalizumab ansprechen. Es gibt Responder, es gibt Superresponder, es gibt welche, die gar nicht ansprechen, sodass für die Behandlung dieser Kinder immer noch eine Lücke bleibt. Dasselbe gilt im Großen und Ganzen für LAMAs, wobei die Datenlage für LAMAs im Hinblick auf die Vermeidung von Exazerbationen bei Kindern im Gegensatz zu den Erwachsenen deutlich schlechter oder nicht vorhanden ist. Ich denke, das sind wichtige Punkte.

Der nächste Punkt ist eher aus Sicht des Erwachsenen-Mediziners. Wenn ich Kinder mit acht, neun und zehn Jahren behandle, weiß ich, dass ein Großteil dieser Kinder ein Leben lang Asthma haben wird, und diese Kinder werden, wie es heute aussieht, ein Leben lang inhalative Steroide nehmen. Wir wissen, dass die inhalativen Steroide in der Langzeitanwendung Nebenwirkungen haben, was wir vor 20 Jahren vielleicht in dieser Deutlichkeit nicht wussten.

Insofern ist es ein Therapieziel, bei den Kindern hochdosierte inhalative Steroide zu vermeiden. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kardos. – Herr Professor Hamelmann, dann Frau Bickel, KBV, Frau Göppel, GKV-SV, und Frau Preukschat vom IQWiG. – Bitte schön, Herr Hamelmann.

**Herr Prof. Dr. Hamelmann (GPP):** Guten Morgen in die Runde! Vielen Dank, dass ich mich hier auch äußern darf. Ich möchte mich den Vorrednern, insbesondere den pädiatrischen, sehr gerne anschließen und kurz auf Ihre erste Frage eingehen. Sie fragten nach der Häufigkeit des Problems. Wir haben in Deutschland den großen Vorteil, dass wir im German Asthma Net das weltweit größte Register mit schwerem Asthma etablieren konnten, das mittlerweile auch international Patienten einschließt. Deshalb haben wir einen sehr guten Überblick. Völlig richtig ist, zu sagen, dass das schwere Asthma, das wirklich echte schwere Asthma, nicht auf Compliance- oder Adhärenzproblemen beruht, sondern ein biologisches Phänomen ist. Es ist eine seltene Erkrankung. Genaue Schätzungen kann Ihnen auch das Register nicht liefern. Wir reden von einem, maximal zwei Prozent der Kinder mit Asthma.

Auf der anderen Seite wissen wir, dass Asthma die häufigste chronische Atemwegserkrankung in dieser Altersklasse ist, zwischen 8 und 12 Prozent, je nach Altersgruppe, die Sie betrachten. Wir reden nicht von wenigen Kindern. Diese wenigen Kinder, die schweres Asthma haben, sind letztendlich für etwa 80 bis 90 Prozent der Kosten im Gesundheitswesen verantwortlich, die durch Asthma im Kindesalter hervorgerufen werden. Das heißt, schweres Asthma ist ein großes Problem, nicht nur auf individueller Basis, sondern auch für das Gesundheitswesen. Der Ausfall an Schule, die Schulwiederholungen, die Hospitalisierungen, die ungeplanten Arztkontakte etc. belasten Patienten, Eltern und das Gesundheitswesen in hohem Maße. Deshalb ist es erforderlich, diese Patientengruppe gut behandeln zu können.

Mit einer Eskalation in immer höhere inhalative Steroiddosen erreichen wir vor allem eines, dass die Nebenwirkungsrate höher wird. Die Dosis eines mittelhoch dosierten ICS auf ein hochdosiertes ICS zu erhöhen, bringt nur noch etwa fünf Prozent mehr Effektivität, erhöht aber die Nebenwirkungsrate auf etwa 30 bis 50 Prozent. Das heißt, in meinen Augen ist es bereits unethisch, wenn man sagt, alle diese Kinder müssen sozusagen bis ans Ende der Möglichkeiten mit Hochdosis-ICS behandelt werden. Hier ist sehr wichtig, was wir schon erwähnt haben: Nicht jedes Kind reagiert auf die Eskalation gleichermaßen. Das heißt, wir brauchen unbedingt eine gewisse Variabilität in der Möglichkeit, zu eskalieren. Hier ist Dupilumab anders als viele andere Medikamente besonders geeignet, die schweren Asthmatiker im Kindesalter zu behandeln. Warum? Weil wir wiederum aus den Registerdaten wissen, dass etwa 85 bis 87 Prozent der Kinder in dieser Altersklasse mit schwerem Asthma eine Typ-2-Entzündung aufweisen. Insofern ist es ein hervorragend geeignetes Medikament, um hier steroidsparend und nebenwirkungssparend Kinder zu behandeln, die besonders betroffen sind.

Zu Ihrer Frage nach Vergleichbarkeitsstudien: Das wurde gesagt. Eine Omalizumab-Mitbehandlung mit Dupilumab schließt sich aus, ist nicht zugelassen. Eine Vergleichsstudie mit Omalizumab wäre eine Möglichkeit gewesen, ist aber eine sehr große und sehr aufwendige Studie, die man aufgrund der geringen Patientenzahlen wahrscheinlich fast nicht realisieren kann.

LAMA ist nur für einen Bruchteil der Patienten ein förderlicher Zusatz in der Medikation, um die Lungenfunktion zu verbessern, kann aber nicht die Asthma-Kontrolle oder die Lebensqualität verbessern. Insofern möchte ich die Vorredner unterstützen und sagen, diese Studie ist hervorragend geeignet, um eine Vergleichbarkeit oder eine Bewertung von Dupilumab für die Behandlung dieser Patienten zuzulassen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Hamelmann. – Jetzt habe ich Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Bitte schön, Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Vielen Dank. – Ich habe trotzdem noch eine Frage. Das waren Patientinnen und Patienten, also Kinder, die in der Vergangenheit eine Exazerbation hatten, die eine orale Kortikosteroidgabe oder eine Notfallaufnahme im Krankenhaus erforderten. Was ich nicht verstehe, ist: Wir haben Patienten, und hier waren 85 Prozent der Patienten schon auf hochdosierten ICS, und sie haben ein LABA bekommen. Was würden Sie in der Praxis machen, wenn die nach wie vor unzureichend kontrolliert sind? Das Stufenschema NVL gibt zusätzlich Montelukast. Ich weiß, dass es in der Stufe 5 nicht zugelassen ist. Aber welchen Stellenwert hat Montelukast?

Was mich an dieser Studie stört, ist, dass überhaupt keine Anpassung möglich war. Ich würde Sie aus der Praxis gern fragen: Würden Kinder, die im letzten Jahr eine Exazerbation hatten, die so unzureichend war, dass orale Steroide gegeben werden mussten, wirklich weiterhin nur auf einer Kortikosteroidtherapie und LABA belassen, oder würden Sie nicht wenigstens einmal Montelukast oder LAMA ausprobieren?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Dazu haben sich Frau Gappa und Herr Professor Hamelmann gemeldet. Bitte, Frau Gappa.

**Frau Prof. Dr. Gappa (GPP):** Ich denke, das sind durchaus zulässige Fragen, und ein Studiendesign unterscheidet sich durchaus von der klinischen Praxis. Wir wissen nicht für alle Patienten, was im Vorfeld gelaufen ist, aber in der Praxis ist es selbstverständlich so, dass jeder Patient mit einem schwierigen Asthma, das heißt, einem Asthma, das unter einer Stufe-4-Therapie unkontrolliert ist, eine Exazerbation hat, die systemische Kortikosteroide braucht, hinsichtlich Adhärenz überprüft wird und auch immer wieder hinsichtlich Diagnose und Kofaktoren hinterfragt wird, die den Verlauf des Asthmas beeinflussen können. Dann kann es eine Möglichkeit sein, eine Add-on-Therapie mit einem der alternativen Präparate zu versuchen, aber die Wahrscheinlichkeit, dass ich damit eine relevante Änderung erwirke, ist mit den Leukotrienrezeptor-Antagonisten, die wohlgerne für das schwere Asthma nicht zugelassen sind, gering. Ein kleiner Prozentsatz spricht darauf an, aber ein deutlich geringerer Prozentsatz als auf langwirksame Betamimetika. Einen Vergleich mit LAMAs und LTRA gibt es meines Wissens nicht, aber auch da haben wir schon diskutiert, dass ein geringer Prozentsatz der Patienten davon profitiert. Dann wäre sicherlich abzuwarten. Aber wenn das nicht gelingt, ist die nächste Option vielleicht nach vorübergehenden Steigerungen der inhalativen Steroide das Biologikum.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Gappa. – Jetzt Herr Hamelmann, dann Herr Kopp, Frau Zietze und Herr Kardos. Jemand hat noch die Hand gehoben, ich weiß aber nicht, wer das ist.

(Zuruf: Frau Lau war das!)

Dann machen wir mit Herrn Hamelmann weiter, dann Herr Kopp, Frau Zietze, Herr Kardos und Frau Lau.

**Herr Prof. Dr. Hamelmann (GPP):** Dann starte ich. Vielen Dank. – Es ist eine wichtige Frage, was die klinische Praxis macht. Ich glaube, die lässt sich sehr gut beantworten. Die Leukotrienrezeptor-Antagonisten sind in den Klassen, von denen wir gerade reden, nicht im Gespräch. Bei diesem schwergradigen Asthma, bei dem wir mit hochdosierten ICS noch orale Steroide einsetzen müssen oder Hospitalisierungen haben, die nicht geplant sind, ist ein Leukotrienrezeptor-Antagonist aus gutem Grunde noch nie untersucht worden, weil er bereits beim mittelhochdosierten ICS nur bei einem Bruchteil der Patienten zu einer Verbesserung führt. Deshalb ist dieses Medikament für diese Patientengruppe nicht zugelassen. Ich glaube, damit sollten wir es bewenden lassen, weil wir hier nicht zugelassene Medikamente in einer Eskalationsstufe nicht erörtern können. Das sollten wir uns doch bitte ersparen, denke ich, sonst können wir noch ganz andere Medikamente überlegen, die nicht zugelassen sind. Das sollten wir nicht machen.



Die LAMAs, das haben wir gesagt, sind eine Eskalationsstufe. Zum Zeitpunkt dieser Studie war das in Deutschland im Grunde noch nicht etabliert. Das heißt, LAMAs sind erst danach zugelassen und eingeführt worden. Das ist eine Eskalationsstufe, die bei einem kleinen Bruchteil, in etwa einem Fünftel der Patienten, zu einer Verbesserung führen wird, ein wenig Lungenfunktionsverbesserung macht. Das ist ein Bronchodilatator. Das ist kein antientzündliches Medikament. Insofern werden wir auch hier nicht das eigentliche Problem dieser Erkrankung beherrschen.

Die klinische Praxis – das muss man auch sagen: Ein LAMA ist ein anderes Device, ein anderer Inhalator. Das heißt, Sie haben dann einen Patienten, der morgens und abends mit einer Kombination aus LABA und ICS hochdosiert inhaliert plus ein weiteres LAMA-Device nehmen muss. Wenn Sie wissen, dass etwa 60 Prozent der schwierigen Asthmapatienten dadurch entstehen, dass die Adhärenz der Medikamente nicht ausreichend hoch ist, ahnen Sie, was passiert, wenn wir ein zweites Device hineinnehmen. Wir verlieren diese Patienten schlichtweg. Das ist keine gute klinische Praxis. Wir müssen diese Patienten möglichst einfach und erfolgreich behandeln. – Danke sehr.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hamelmann. – Frau Bickel, Sie hatten eine Wortmeldung dazu. Wollen Sie dazwischenfragen, oder sollen wir – –

**Frau Bickel:** Wenn ich darf, sehr gerne. Ehrlich gesagt, ich verstehe es noch nicht so ganz. Mir ist klar, was der Zulassungsstatus von Montelukast ist. Das habe ich eben gesagt. Aber wenn Sie sich das Stufenschema der NVL in Stufe 5 anschauen, wird entweder noch einmal mit Montelukast oder mit einem LAMA eskaliert. Erst dann, wenn die Stufe 5 ausgereizt ist, soll man in Stufe 6 gehen. Ist die NVL für Sie nicht die richtige Leitlinie, oder wonach therapieren Sie? Ich lese diese Leitlinie anders.

**Herr Prof. Dr. Hamelmann (GPP):** Doch, es ist die richtige Leitlinie, aber sie bedeutet nicht, dass wir alle Kombinationen in allen Details für den einzelnen Patienten durchdeklinieren müssen, sondern wir schauen individuell. Wenn wir einen Patienten mit einer eingeschränkten Lungenfunktion hätten, würden die LAMAs zum Beispiel hier eine Therapieoption sein. Aber noch einmal zurück zu den Leukotrienrezeptor-Antagonisten: Das wird natürlich eingesetzt, aber noch einmal: Sie haben einen Fall mit einem Kind mit einer Exazerbation geschildert. Dafür gibt es a) keine Zulassung, es gibt b) keine wissenschaftliche Evidenz. Das wird in der Praxis gemacht, aber wie gesagt, ohne wissenschaftliche Evidenz, und es gibt eine Black-Box-Warnung wegen zentralnervöser Nebenwirkungen. Wir klären bei den Kleinkindern die Familien regelmäßig auf, dass es zu Alpträumen kommen kann, und wir müssen bei einem Gutteil dieser Patienten diese Medikamente wieder absetzen. Von daher schließe ich mich dem Plädoyer von Herrn Hamelmann an, die Leukotrienrezeptor-Antagonisten hier aus der Diskussion herauszulassen, weil es für die Patientengruppe, die Sie schildern – schweres Asthma mit Exazerbation und fehlender Asthma-Kontrolle – keine Evidenz gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Kopp. Sie wären ohnehin der Nächste gewesen. – Jetzt Frau Zietze vom pU, dann Herr Kardos und Frau Lau.

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis):** Herr Azabdaftari würde gern noch etwas zur Studie sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann möge er das tun.

**Herr Azabdaftari (Sanofi-Aventis):** Guten Tag! Ich wollte auf die Aussage von Frau Bickel eingehen und kurz etwas ergänzen. Frau Bickel hat vorhin erwähnt, dass es in der VOYAGE-Studie keine Eskalationsmöglichkeiten für die Patienten gebe. Dazu möchte ich sagen, dass das nicht ganz korrekt war. Es war durchaus möglich, die Hintergrundtherapie zu eskalieren. So konnten die Ärzte bei Verlust der Asthma-Kontrolle die ICS-Dosis bis Faktor 4 erhöhen oder anschließend systemische Kortikosteroide einsetzen. In der Regel war der Einsatz von systemischen Kortikosteroiden in der Studie im Ermessen der Ärzte jederzeit erlaubt.

Vielleicht noch eine kurze Anmerkung in Bezug auf den Anteil der hoch- bzw. mitteldosierten Patienten: In der Studie waren nur circa 43 Prozent der Patienten hochdosiert, wenn man sich die ICS-Dosierungen zur damaligen Zeit, zum studienrelevanten Zeitpunkt anschaut. Diese mitteldosierten Patienten konnten in der Studie auf hochdosiertes ICS eskaliert werden, wenn praktisch die Asthma-Kontrolle ausgesetzt war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Vielen Dank. – Jetzt habe ich Herrn Kardos, danach Frau Professor Lau, Frau Göppel, GKV-SV, Frau Preukschat, IQWiG, und Frau Reuter, Kassenärztliche Bundesvereinigung. – Herr Kardos, bitte.

**Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga):** Ich möchte einen sehr praktischen Gesichtspunkt ergänzen. Ich sitze als niedergelassener Arzt in der Sprechstunde, und es kommt eine Mutter mit einem Kind. Dieses Kind hat nicht gerade im letzten Jahr einmal eine Exazerbation gehabt und Kortikosteroide genommen, sondern heute sieht es so aus, dass diese Kinder seit zwei, drei Jahren – sie sind gerade acht oder neun Jahre alt –, seit dem sechsten Lebensjahr an ständigen Asthmaanfällen leiden, einmal nachts, einmal tagsüber. Sie haben schon inhalative Kortikosteroide LABA, sehr viele haben, wie schon betont wurde, auch LAMA, manche auch das nicht zugelassene Montelukast. Wenn ich diesem Kind noch eine Add-on-Therapie verschreibe, die vielleicht eine Erfolgsrate von fünf Prozent hat, wenn es aktuell noch kein LAMA hat, häufig hat es das schon vorher gehabt, sind dieses Kind und die Mutter außerordentlich frustriert. Ob sie dann wiederkommen oder zum nächsten Doktor gehen, ist eine andere Frage. Ich glaube, eine wirkungsvolle Hilfe für diese Patienten, die so ausgereizt sind – und die meisten, die ich sehe, sind schon seit Jahren Problempatienten –, dann hilft das Biologikum in vielen Fällen. Nicht alle sind Responder, aber bei Respondern wirkt es wie ein Wunder. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kardos. – Frau Professor Lau.

**Frau Prof. Dr. Lau (DGAKI):** Danke schön. – Ich möchte noch einmal darauf zurückkommen, dass die Leitlinie dem heterogenen Erscheinungsbild des Asthmas entgegenkommt, indem es verschiedene Möglichkeiten gibt. Aber die bevorzugte Variante ist, Montelukast eher am Anfang zu versuchen. Über 50 Prozent profitieren davon gar nicht, und dann wird man das nicht unbedingt bei Stufe 4 oder 5 noch einmal probieren. Die Verschreibungsfrequenz von Leukotrienrezeptor-Antagonist Montelukast ist rückläufig, weil es nicht so wirksam ist. Deshalb, denke ich, muss man dem Rechnung tragen, dass das nicht mehr eine adäquate Therapie ist, um schweres und unkontrolliertes Asthma in den höheren Stufen zu behandeln. Ich denke, da sind wir Kliniker uns alle einig. Deshalb ist es kein Fehler, nicht zu fordern, dass das noch gemacht werden muss, bevor man ein Biologikum gibt. Wie schon vorhin gesagt, wenn jemand auf mittelhoch dosierte inhalative Kortikosteroide bei guter Adhärenz nicht vollständig kontrolliert reagiert, auch nicht auf hochdosierte, dann nützt es nichts, noch etwas oben draufzgießen. Dann muss man eine andere Form der Systemtherapie finden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dazu hat sich Herr Hamelmann noch einmal gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Hamelmann (GPP):** Ja, noch einmal ganz kurz, weil wir uns an diesem NVL-Stufenschema festbeißen: Ich habe mir das jetzt noch einmal aufgerufen. Wenn wir schauen, was Stufe 3 vorsieht: ICS mittelhoch dosiert. Hier gibt es tatsächlich gute Evidenz. Das ist eine alte Studie von Bob Lemansky in der Eskalation, wenn man auf hochdosiertes ICS versus Mittelhochdosis ICS plus Leukotrienrezeptor-Antagonist oder Mittelhochdosis ICS plus LABA geht, wie dann die Patienten reagieren. Da sieht man, dass die meisten Patienten eher von einer Kombination Mittelhochdosis ICS plus LABA profitieren, dass es einen geringen Anteil von Patienten gibt, die gut auf Mittelhochdosis ICS plus LTRA reagieren. Aber dann sind wir in Stufe 4. Alles andere ist evidenzfrei.

Das heißt, ich freue mich eigentlich über die Anmerkung von der KBV, weil ich denke, wir müssen tatsächlich einmal darüber nachdenken, in Stufe 5 das LTRA herauszuschmeißen, weil

es einfach nicht mehr zeitgemäß ist. Das ist ein Hinweis auf unser nächstes Update der NVL, die die Biologika hoffentlich etwas mehr nach links schiebt, weil das die Therapie der Zukunft ist, nicht dass wir die Patienten mit Hochdosis-ICS in Nebenwirkungen treiben und dann erst sagen, das rote Handtuch zu werfen und auf Biologika zu gehen. LTRA in der 5. Stufe ist ohne praktische Relevanz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hamelmann. – Jetzt Frau Göppel, GKV-SV, bitte.

**Frau Göppel:** Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zu den Patienten, die nicht für Omalizumab infrage kommen oder darauf nicht ansprechen. Herr Kardos sprach von einer Lücke. Uns würde interessieren, wie groß der Anteil in der Versorgungspraxis ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Gappa.

**Frau Prof. Dr. Gappa (GPP):** Ich glaube, genaue Daten dazu gibt es nicht. Man kann nur aus der praktischen Erfahrung sagen, dass es, bevor es eine Alternative gegeben hat, einen signifikanten Anteil von Patienten mit einem schwer verlaufenden Asthma gab, den ich so bei gefühlt 50 Prozent ansetzen würde. Die Population, die in die VOYAGE-Studie eingeschlossen ist, sagt, es gibt mehr, also drei Viertel der Patienten, mindestens zwei Drittel der Patienten, die nicht für Omalizumab infrage kommen. Irgendwo dazwischen bewegt sich das. Das liegt zum einen an den IgE-Werten. Wenn wir einen multimorbiden Allergiker haben, hat er häufig IgE-Werte, die außerhalb des Zulassungsbereiches für Omalizumab sind, und wir haben exazerbierende Patienten mit schwerem Verlauf, die keine perenniale Sensibilisierung haben. Auch dann kann es ein ganzjähriges schwer verlaufendes Asthma geben. Ich glaube, das sind die beiden wesentlichen Kriterien, die eine Rolle spielen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Gappa. – Dazu jetzt noch Herr Kardos und Herr Hamelmann.

**Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegliga):** Vielen Dank. – Ich habe nur Erwachsenendaten im Kopf. Die, die mit Omalizumab behandelt werden, weil sie die Voraussetzungen seitens IgE, Gewicht und perenniale Allergie erfüllen, sind Nonresponder. Zwei Drittel sind Responder, die Hälfte davon sind Superresponder. Die haben, solange sie die Therapie haben, nichts mehr mit Asthma zu tun. Auch unter den Patienten, die die Voraussetzungen erfüllen, ist auf jeden Fall ein Anteil von Nonrespondern, und für die bleibt dann nichts anderes übrig, als ein anderes Biologikum Dupilumab zu versuchen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kardos. – Herr Professor Hamelmann.

**Herr Prof. Dr. Hamelmann (GPP):** Die Frage nach dem Ansprechen ist eine wichtige Frage. Wir müssen uns klarmachen, dass die Mehrzahl der Patienten mit dem schwergradigen oder höhergradigen Asthma, über die wir reden, keine vollständige Asthma-Kontrolle erreicht. Sie sind höchstens partiell kontrolliert, manche auch zu einem hohen Maße – 40 bis 50 Prozent – unkontrolliert. Wir sind in Deutschland mit einer sehr guten pädiatrischen Pneumologie gesegnet, das kann man einmal sagen. Wir behandeln unsere Patienten, glaube ich, ziemlich gut. Deshalb können wir bei solchen Studien nicht so viele Patienten einschließen, weil wir eine relativ hohe, gute Patientenkontrolle erreichen. Das erreichen wir aber nur, indem wir eine sehr gute Indikationsstellung machen. Wenn wir unsere Patienten mit Omalizumab einschließen, dann passen sie auch sehr gut zu diesem Medikament. Damit erreichen wir eine hohe response rate von – sagen wir einmal – 80 Prozent. Aber nur etwa 20 Prozent der Patienten passen in dieses Omalizumab-Muster. Das heißt, wir haben hier den Gap, den Sie zu Recht ansprechen, von etwa 80 Prozent, bei dem wir nichts anderes können, als ICS bis zum Anschlag zu geben und die Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen. Das ist die Patientengruppe, über die wir heute reden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hamelmann. – Frau Göppel, ist Ihre Frage beantwortet?

**Frau Göppel:** Ja, ich hätte noch eine weitere Frage.

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

**Frau Göppel:** Ich habe eine Frage zu der Therapiealternative Mepolizumab. Für welche Patienten kommt Dupilumab und nicht Mepolizumab infrage?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Gappa, bitte.

**Frau Prof. Dr. Gappa (GPP):** Das ist eine Frage, die mit Evidenz schwierig zu beantworten ist, weil wir für Mepolizumab immer noch sehr wenig Evidenz haben. Als es verfügbar wurde, war es damit die einzige Alternative zu Omalizumab. Das heißt, wir haben es dann auch so bei einigen Patienten eingesetzt, die ein eindeutig schweres Asthma mit Eosinophilen haben, die für Omalizumab nicht infrage gekommen sind oder auf Omalizumab nicht angesprochen haben. Wenn man in die Literatur schaut, gibt es seit der Zulassung eigentlich weiterhin nur kasuistische Berichte, wo das Ansprechen bei einer hochselektierten Patientengruppe auch bei 50 Prozent liegt. Insbesondere die schwierige Datenlage, aber auch, dass es nicht explizit auf T-2-Inflammation bei Kindern ausgerichtet ist, macht Mepolizumab aus Wirksamkeits- und vor allen Dingen aus Sicherheitsgründen zur nachgeordneten Therapie. Ich glaube, die meisten von uns haben nur Einzelfallerfahrung mit Mepolizumab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Lau, Sie hatten die Hand gehoben.

**Frau Prof. Dr. Lau (DGAKI):** Ich kann das nur bekräftigen. Erstens sind die Zulassungsstudien nur mit sehr wenigen Kindern gelaufen, trotzdem ist Mepolizumab damals zugelassen worden. Es gibt auch eine sehr gute Arbeit, in der darauf hingewiesen wird, dass eigentlich die Gruppe für Mepolizumab, also diese Hypereosinophilie, eher ohne typische T-2-gewichtete allergische Inflammation, im Kindesalter eine ganz kleine, untergeordnete Rolle spielt und deshalb im Grunde nicht unseren unmet need trifft und behebt, dass wir eine Alternative zu Omalizumab für die typischen allergischen schweren Asthmatiker brauchen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt noch kurz Herr Kopp und Herr Hamelmann, danach Frau Preukschat vom IQWiG, weil das auch noch wichtig ist.

**Herr Prof. Dr. Kopp (GPA):** Ich schließe mich kurz meinen beiden Vorrednerinnen an, die alle wesentlichen Punkte zusammengefasst haben. Wir sprechen hier von einer ganz anderen Datenlage als bei Omalizumab und Dupilumab. Deshalb ist es im Moment für uns eher ein Ersatzmedikament für das schwere Asthma.

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

**Herr Prof. Dr. Hamelmann (GPP):** Wir haben uns von der GPP damals aus zwei Gründen mit etwas Bauchschmerzen sehr für die Zulassung von Mepolizumab ausgesprochen, damals namentlich Frau Gappa und ich. Die Evidenzlage ist für diese Altersklasse im Vergleich zu dem, was wir in der VOYAGE-Studie vorliegen haben, tatsächlich sehr dünn, gar nicht existent. Auf der anderen Seite gibt es diese ganz wenigen Patienten, ein ausschließlich eosinophiles schweres Asthma aufweisen. Das kann man in Deutschland an einer Hand abzählen. Wir reden also über eine ganz andere Gruppe. Wir haben eben gesagt, 85 Prozent der Patienten mit schwerem Asthma haben eine Typ-2-Entzündung, sind also grundsätzlich ein Dupilumab-Patient. Ein Mepolizumab-Patient ist von den schweren Asthmapatienten in dieser Altersklasse maximal ein Prozent.

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

**Frau Preukschat:** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Guten Tag zusammen! – Ich muss sagen, ich bin insgesamt ein wenig ratlos. Wir haben eigentlich die schöne Situation, dass wir eine nationale Versorgungsleitlinie mit einem klaren Stufenschema haben. Wir reden heute über die Stufe 5 und 6, und die Vorgabe der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA richtet sich genau nach diesen Optionen, die dort in Stufe 5 und 6 beschrieben sind. Ich würde Sie bitten, dass wir noch einmal gemeinsam auf die Patienten der Studie VOYAGE schauen.

Das sind Patienten, die gemäß Einschlusskriterien ein unkontrolliertes Asthma hatten. Das sind Patienten mit im Mittel zweieinhalb schweren Asthma-Exazerbationen im Vorjahr, einem ACQ-Wert von 2,2 zu Studienbeginn und 2,5 Inhalationen an Bedarfsmedikation innerhalb von 24 Stunden zu Studienbeginn.

Hätte man zum heutigen Zeitpunkt, wenn man nicht Dupilumab nehmen würde, diesen Patienten wirklich keine Eskalationsoption angeboten? Das wage ich doch sehr zu bezweifeln. In dem Zusammenhang möchte ich das Statement des Herstellers aufgreifen, der vorhin Bezug nehmend auf Frau Bickel gesagt hat, es wären Eskalationen möglich gewesen. Diese Eskalationen waren nur sehr eingeschränkt in der Studie VOYAGE möglich. Es konnte erst nach mindestens zwei weiteren schweren Asthma-Exazerbationen für einen sehr kleinen Teil der Patientenpopulation eskaliert werden, nämlich für die Patienten mit ICS-Monotherapie konnte eine zweite Medikation hinzugenommen werden, und für die mitteldosierten ICS-Patienten konnte das ICS hochdosiert werden. Das sind jeweils nur sehr kleine Gruppen. Es hat aufgrund dieser harten Kriterien in der Studie letztlich übrigens auch keine Eskalation stattgefunden.

Das heißt, wir sehen es weiterhin so, dass wir eine hohe Unsicherheit haben, wie die Ergebnisse ausgesehen hätten, wenn weitere Eskalationsoptionen, die in der Leitlinie beschrieben sind, den Prüfarzten zur Verfügung gestanden hätten. Das ist zum Beispiel die Erhöhung von mitteldosiertem ICS auf hochdosiertes ICS. Das ist die Hinzunahme von LAMA zusätzlich zu ICS und LABA, aber auch die Zunahme von LABA dann, wenn wie bei 12 Prozent der Patienten ICS und LTRA gegeben wurde. Das sind diese beiden Gruppen, bei denen wir eine große Unsicherheit sehen, einmal völlig unbenommen dieser ganzen Diskussion zu LTRA.

Dann haben wir noch die heute schon mehrfach diskutierte Gruppe der Patienten, die für Omalizumab infrage kommen. Da sagt der Hersteller selbst, das sind gemäß der aktuellen Einteilung für hochdosiertes ICS gemäß der nationalen Versorgungsleitlinie rund 30 Prozent, die für Omalizumab infrage kämen. Wenn man das alles zusammenrechnet und sich immer wieder in Erinnerung ruft, dass hier de facto keine Eskalationsoptionen bestanden, frage ich mich wirklich, ob das hier – – Das mag zum Zeitpunkt der Studienplanung noch eine adäquate Studie gewesen sein, aber wir müssen zum heutigen Zeitpunkt aussagekräftige Daten haben, und ich habe weiterhin große Zweifel, ob das eine adäquate Studie ist.

Vielleicht als Letztes noch zur Frage, wie man eine Studie gegenüber Omalizumab machen könnte: Das haben wir, glaube ich, schon in der letzten Anhörung zu Dupilumab bei den Älteren diskutiert. Natürlich könnte man hier eine offene Studie machen und zwei Biologika vergleichen. Das heißt, das ist für uns kein Argument, dass Studien gegenüber Omalizumab grundsätzlich nicht möglich wären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Preukschat. – Jetzt habe ich Frau Lau, Herrn Hamelmann und Frau Zietze. – Frau Lau, bitte.

**Frau Prof. Dr. Lau (DGAKI):** Zu dem letzten Punkt, dass man eine offene Vergleichsstudie machen kann: Natürlich könnte man das, vielleicht sogar investigator-initiated. Aber das würde wiederum eine Subgruppe der sowieso kleinen Gruppe der schweren Asthmatiker bedeuten, nämlich die mit dem perennialen Asthma, die Jugendlichen mit der eingeschränkten Lungenfunktion, und eine Limitation hinsichtlich des Gesamt-IgE, wie schon erwähnt. Das heißt, das wäre sowieso nicht für die Kinder und Jugendlichen mit schwerem Asthma, sondern für die Kinder und Jugendlichen mit dem schweren Asthma, die in die Indikation hineinfallen, vor allem hinsichtlich der Beschränkung für das Omalizumab. Wie sinnvoll das dann ist, weiß ich, ehrlich gesagt, nicht. Ich weiß nicht, ob wir eine solche Studie momentan wirklich am allernötigsten für die gute Behandlung aller schweren Asthmatiker in dem entsprechenden Altersfenster, über das wir sprechen, brauchen.

Ich verstehe Ihre – sagen wir einmal – Kritikpunkte hinsichtlich der Eskalationsmöglichkeiten, aber trotzdem denke ich, wenn man schaut, wer wirklich hochdosierte inhalative

Kortikosteroide bekommen hat, wie es letztendlich im klinischen Alltag wäre, ist die VOYAGE-Studie eine Studie, mit der man durchaus die Indikation beschließen kann, denke ich. Ich sehe die Kritik, die Sie haben. Die ist zum Teil auch berechtigt, aber trotzdem, glaube ich, wenn man numerisch schaut, dann betrifft das doch nur einen Teil, den man vielleicht noch hätte eskalieren können. Ich denke, die Studie ist so, wie sie jetzt ist, mit ihren Einschränkungen aussagekräftig genug.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Preukschat, ich nehme Sie jetzt dazwischen, damit die anderen, die auf der Rednerliste stehen, möglicherweise noch auf Ihre Intervention reagieren können.

**Frau Preukschat:** Vielen Dank. – Vielleicht noch einmal zu der potenziellen Studie, die wir uns vorstellen würden: Wir würden uns keine isolierte Studie für eine Subgruppe gegenüber Omalizumab vorstellen, sondern uns eine Studie wünschen, in der alle Optionen gemäß Leitlinie den Prüfarzten zur Verfügung stehen und in der der Prüfarzt vor Randomisierung patientenindividuell entscheidet, was die adäquate Option ist, besonders für den Fall, dass der Patient letztlich in die Kontrollgruppe randomisiert wird. Diese Option erhält der Patient, wenn er der Kontrollgruppe zugeteilt wird. Natürlich würden wir auch fordern, dass im Studienverlauf nach dieser initialen Zuteilung weiterhin Anpassungen möglich sind. – Das zu dem Studiendesign, das wir uns theoretisch beschrieben vonseiten des IQWiG vorstellen würden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Preukschat. – Jetzt habe ich Herrn Hamelmann, Frau Zietze, Herrn Kopp und Frau Bickel. – Bitte schön, Herr Hamelmann.

**Herr Prof. Dr. Hamelmann (GPP):** Danke sehr. – Noch einmal zur Eskalationsstufe in der NVL: Darauf haben Sie doch sehr abgehoben. Ich möchte jetzt das Thema LTRA loswerden. Das haben wir jetzt drei-, viermal besprochen. Das möchte ich nicht mehr besprechen müssen. Es ist für diese Patienten nicht zugelassen. Punkt! Aus! Schluss! – Das ist das erste.

Zweitens die NVL: Schauen Sie bitte Stufe 5 und Stufe 4 an.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Für Sie Punkt! Aus! Schluss!

**Herr Prof. Dr. Hamelmann (GPP):** Wenn man nicht zugelassene Medikamente für eine Patientengruppe besprechen soll, weiß ich nicht – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir müssen berücksichtigen, dass Sie es an der einen oder anderen Stelle auch prominent hervorgehoben haben.

**Herr Prof. Dr. Hamelmann (GPP):** Wir haben immer gesagt: „nur, dass es nicht zugelassen ist“. Das ist unsere – –

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

**Herr Prof. Dr. Hamelmann (GPP):** Das muss man respektieren. Wenn ein Medikament nicht zugelassen ist, muss es aus der Diskussion heraus sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Bitte fahren Sie fort.

**Herr Prof. Dr. Hamelmann (GPP):** Das Zweite ist: Die Eskalation zu Hochdosis ICS ist von der NVL auch nicht vorgesehen. Das ist jetzt ganz wichtig. Wir haben extra eine Stufe 6 eingebaut. Die Pädiater sind aus den fünf Stufen herausgegangen, weil sie den großen Unterschied zwischen mittelhochdosiert und Hochdosis-ICS machen wollen. Hochdosis-ICS finden Sie nicht als Monotherapie. Das ist auch keine Eskalation, die erlaubt ist. Das ist nicht vorgesehen.

Was bleibt uns also übrig? Jetzt gehen wir einmal zur klinischen Praxis und versuchen, dieses Schema zu verlassen. Wir haben einen Patienten, der auf Hochdosis-ICS plus mindestens einen weiteren Controller und damit nicht gut kontrolliert ist. 20 Prozent dieser Patienten werden für Omalizumab zugänglich sein, die werden wir auch damit behandeln. Wenn wir sie nicht erfolgreich behandeln, werden wir sie nach frühestens sechs Monaten, vielleicht nach neun

oder zwölf Monaten, auf ein anderes Biologikum umsetzen, um zu schauen, ob sie darauf besser reagieren. Für die anderen 80 Prozent haben wir im Moment nicht viel übrig. Wir können nicht den LTRA dazu nehmen. Wir können LAMA mit dem Problem der doppelten Devices dazu nehmen und mit dem Problem, dass wir Asthma-Kontrolle und Exazerbationsrate damit nicht beeinflussen können.

Das heißt letztendlich – das muss man einmal ganz ehrlich aussprechen –, wir haben für unsere Kinder verdammt wenig Optionen, und ich finde, wir müssen einmal im Sinne der Patienten besprechen, dass wir ein Medikament brauchen, das es ermöglicht, die Asthma-Kontrolle, die Exazerbationsrate und die Lungenfunktion positiv zu beeinflussen. Das zeigt diese Studie. Die Studie, die Sie vorgeschlagen haben, man reizt die Stufe 5 aus, macht dann Subgruppen und schaut, wer gegen was gibt, dann müssten Sie vier oder fünf Kombinationen gegeneinander laufen lassen. Das ist viel zu kleinteilig, funktioniert nicht, ist auch nicht klinisch relevant. Diese Studie ist von Anfang an zum Scheitern verurteilt. Ich bin nach wie vor der festen Überzeugung, wir haben hier eine sehr solide Studie, die es erlaubt, die Effektivität von Dupilumab für diese Patientengruppe zu bewerten. – Danke sehr.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Können wir zumindest Einvernehmen herstellen, dass es richtig ist, wenn Frau Preukschat in ihrem ersten Wortbeitrag formuliert hat, dass wir die zweckmäßige Vergleichstherapie sehr eng an der von Ihnen gestrickten nationalen Versorgungsleitlinie orientiert haben? Wir nehmen jetzt im Laufe dieser Veranstaltung zur Kenntnis, dass diese nationale Versorgungsleitlinie offenbar nicht mehr dem gelebten Versorgungskontext entspricht, dass es gewisse Interventionen oder befürwortende Positionen für andere zugelassene Wirkstoffe gab, die Sie heute aber auch in ihrer Bedeutung relativieren und vor diesem Hintergrund ein gewisses Dilemma besteht.

Sie haben eben gesagt, Herr Hamelmann, wir müssen uns jetzt der nationalen Versorgungsleitlinie zuwenden und schauen, dass die Biologika etwas weiter und exponierter darin stehen, aber nach meiner Einschätzung – und wir haben uns im Vorfeld sehr viel Mühe mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemacht – ist das eigentlich eins zu eins das, was Sie sich selbst in Ihre NVL hineingeschrieben haben. Deshalb bin ich jetzt etwas aggressiv, wenn Sie bestimmte, dort von Ihnen selbst aufgeschriebene Dinge – das hat nicht Frau Preukschat hineingeschrieben – jetzt in Bausch und Bogen verdammen. Das müssen wir schlicht und ergreifend für das Protokoll zur Kenntnis nehmen. Aber das bringt an der Stelle nichts.

**Herr Prof. Dr. Kopp (GPA):** Darf ich dazu etwas sagen? Ich glaube, ich stehe auch als einer der Nächsten auf der Rednerliste.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kopp, Sie sind sogar der Nächste.

**Herr Prof. Dr. Kopp (GPA):** Dieses Dilemma besteht, aber es besteht deshalb, weil wir für diese heterogene Population der Patienten mit schwerem Asthma im Moment ungenügend Therapieoptionen zur Hand haben. Das ist das, was uns als Pädiater alle umtreibt, das nehmen Sie auch so wahr, und was von IQWiG-Seite aus unserer Perspektive nicht in dem Maß gewürdigt wird, wie wir uns das wünschen würden. Es besteht ein unmet need, dass wir Therapieoptionen für diese wirklich schwerkranken Patienten haben. Das, was in der letzten Version der NVL steht, spiegelt dieses Dilemma wider. Wir haben verschiedene Inhalationsmedikamente, wir haben die Leukotrienrezeptor-Antagonisten, und es gibt in der Leitlinie in diesen Therapiestufen, wie Sie richtig beschreiben, einen gewissen Polypragmatismus. Aber der Kernpunkt ist, wir haben einen unmet need, und wir brauchen deshalb gute klinische Daten zu den Biologika. Wir würden uns wünschen, dass es auch klinische Studien zu Mepolizumab geben würde und wir hier über dieses Medikament sprechen können. Das nicht zu würdigen – –

Frau Preukschat, Sie haben gesagt, das war vielleicht vor Jahren eine gute Studie, als sie konzipiert wurde, aber jetzt, wo die LAMAs da sind, ist es keine gute klinische Studie mehr.

Wir müssen doch irgendwie zu einem Konsens finden, wie wir damit umgehen, dass klinische Studien zu dem Zeitpunkt konzipiert werden, zu dem wir eine gewisse Therapieanzahl auf dem Markt haben, andere Medikamente aber im Laufe der Jahre dazukommen. Daran kann man, glaube ich, diese VOYAGE-Studie nicht messen. Das führt nicht zu einem Fortschritt für diese Patienten, für diese Kinder mit einem schweren Asthma bronchiale, für die wir Therapieoptionen brauchen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kopp. – Jetzt habe ich noch Frau Zietze, Frau Bickel und Frau Gappa. Dann müssten wir zum Fazit kommen, weil die Nächsten schon warten. – Bitte schön, Frau Zietze.

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis):** Danke. – Herr Klaus sagt kurz noch etwas zur Studie.

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

**Herr Dr. Klaus (Sanofi-Aventis):** Ich wollte die Sache mit der Eskalation klarstellen, weil hier das Wort fiel, „aufgrund der harten Kriterien wurde bei keinem Patienten auf hochdosierte ICS dauerhaft eskaliert“. Dazu muss man sich vor Augen führen, dass damals andere Dosierungskriterien galten und dementsprechend 55 Prozent der Patienten mitteldosiert waren und deshalb sehr wohl hätten aufdosiert werden können. Das wäre auch bei mehr als 11 Prozent bzw. 4,8 Prozent mit mindestens zwei Exazerbationen möglich gewesen, und trotzdem ist es nicht passiert. – Das nur zur Klarstellung. Die Möglichkeit hätte schon bestanden. Es waren nicht die harten Kriterien, die das verhindert haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Mich würden trotzdem die Beweggründe des pharmazeutischen Unternehmers interessieren, warum diese Studie so durchgeführt wurde. Das sind nicht die Eskalationsmöglichkeiten im Sinne der zVT und der NVL, wie sie vorgegeben waren. Die waren in dieser Studie nicht möglich. Warum haben Sie dieses Studiendesign gewählt? Okay, das mit Omalizumab mit doppelblind haben wir schon beantwortet, Frau Preukschat. Aber trotzdem: Warum haben Sie nicht weitere Möglichkeiten zugelassen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** pU?

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis):** Frau Bickel, wir haben die Studie so konzipiert, wie es zum damaligen Zeitpunkt der GINA-Leitlinie entsprochen hat, und das ist nun einmal eine internationale Studie. Insofern kann ich diese Generalkritik nicht ganz nachvollziehen.

**Frau Bickel:** Darf ich noch einmal nachfragen?

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

**Frau Bickel:** Tiotropium war damals auch noch nicht zugelassen, oder wie muss ich das verstehen?

**Frau Dr. Atenhan (Sanofi-Aventis):** Tiotropium wurde erst 2018 zugelassen und auch erst später in die GINA-Leitlinie, nach der sich die internationale Studie VOYAGE richtet, aufgenommen. Deshalb hat man keine Protokollanpassungen mehr gemacht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Das ist jetzt klar, Frau Bickel. Oder eine Nachfrage?

**Frau Bickel:** Ja, super. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich noch Frau Gappa und Frau Lau.

**Frau Prof. Dr. Gappa (GPP):** Vielen Dank. – Ich kann keine wesentlichen neuen Aspekte dazu beitragen, möchte das aber noch einmal bestärken. Die Studie kann nicht alle Facetten der Eskalation bieten, die jetzt denkbar wären. Wir haben aber, glaube ich, klar formuliert, dass die verschiedenen Therapieoptionen in der Kombination jeweils nur für eine Minderheit der betroffenen Patienten eine klinisch relevante Verbesserung bewirken könnten. Dass das im



klinischen Alltag gemacht werden kann, wird, glaube ich, keiner von uns infrage stellen. Aber als Therapieprinzip bietet die VOYAGE-Studie aus meiner Sicht hervorragende Daten bei dieser kleinen Gruppe von Patienten mit schwerem Verlauf des Asthmas oder hat gezeigt, dass dort eine klinisch relevante Änderung bewirkt werden kann. Insofern möchte ich ebenfalls dafür plädieren, auch wenn nicht alle Optionen, die in der NVL angeboten werden, versucht worden sind, diese Studie anzuerkennen. Noch mal: Eine Studie, wie Sie sie sich vorstellen, Frau Preukschat, ist mit der Patientengruppe, für die die NVL gilt, nämlich bei uns im deutschen Raum, mit den Patientenzahlen nicht machbar. Dann würden wir endlos rekrutieren. Ich glaube, es ist wichtiger, in entsprechenden Registern diese seltenen Patienten zu sammeln, um besser zu verstehen, welche Therapie für den einzelnen Patienten am besten geeignet ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt hat sich Frau Preukschat noch einmal gemeldet. Frau Preukschat, wenn Sie das noch einmal kommentieren möchten?

**Frau Preukschat:** Ja. Zusammengenommen ist es ein Dilemma, da stimme ich Ihnen zu, Herr Hecken, das wir heute sehen. Ich bin weiterhin unglücklich über diese Beschreibung. Dann gibt es die Option, die wäre vielleicht für einzelne Patienten in der Studie doch eine geeignete Eskalationsoption gemäß heutigem Standard gewesen, also Omalizumab, die LAMAs, die Hochdosierung des ICS in der Kombinationstherapie. Ich habe vorhin nicht von einer hochdosierten ICS-Monotherapie geredet, weil das zwischendurch zur Sprache kam. Das heißt, für mich sind das sehr viele einzelne Subgruppen, für die vielleicht dann doch eine der Eskalationsoptionen gemäß heutigem Stand infrage käme. Da bin ich weiterhin unsicher, ob diese Studie wirklich aussagekräftig ist. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich noch Frau Bickel. Dann bekäme Frau Lau als letzte Praktikerin das Wort und danach der pU. Frau Bickel, Sie hatten sich um 11:05 Uhr noch einmal gemeldet.

**Frau Bickel:** Entschuldigen Sie bitte, dass ich noch eine Nachfrage stelle. Vielleicht kann mir der pharmazeutische Unternehmer das beantworten. Wie viel Prozent der Patienten hatten im Vorfeld eine Montelukast-Therapie? Haben Sie erfasst, was vor Studieneinschluss für Therapien gegeben wurden? Da würde mich die Montelukast-Therapie interessieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu etwas sagen?

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis):** Jetzt wird hier zum Schluss der Anhörung noch einmal hektisch geblättert. Die Vortherapien haben wir nicht parat. Während der Studie waren es 12 Prozent, die das in Kombination mit ICS erhalten haben. Herr Klaus sucht gerade noch einmal in den Unterlagen, ansonsten müssten wir den Wert nachreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Den müssten Sie nachreichen, kein Problem. – Okay. Dann haben wir Frau Lau.

**Frau Prof. Dr. Lau (DGAKI):** Ich möchte zum Schluss sagen, dass ich doch denke, dass die VOYAGE-Studie das Studiendesign, auch wenn es vielleicht retrospektiv Verbesserungsansätze gebe, so gewählt hat, dass es tatsächlich unseren klinischen Alltag repräsentiert. Für uns Pädiater ist es sehr wichtig, dass wir für die Kinder mit schwerem unkontrolliertem Asthma, die nicht für Omalizumab geeignet sind, eine therapeutische Alternative haben. Es sieht so aus, dass wir momentan nur hochdosierte inhalative Kortikosteroide plus LABA, plus vielleicht noch LAMA dazu als Wahl hätten. Das ist für den wachsenden Organismus indiskutabel. Darauf möchte ich noch einmal hinweisen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Dann gebe ich jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, kurz ein Resümee zu ziehen. – Bitte schön, Frau Zietze.

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis):** Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die rege Diskussion. Wir haben gehört, dass es nach wie vor in dieser Indikation des schweren unkontrollierten Asthmas bei Kindern einen sehr hohen medical need gibt und dass gleichzeitig mit der VOYAGE-Studie für diese vulnerable Population eine qualitativ hochwertige Evidenz auf einer großen Datenbasis vorliegt. Das muss man auch einmal sagen, es waren 400 Patienten. Diese Datenbasis sollte bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Wir sehen in der Therapie mit Dupilumab signifikant weniger schwere Asthma-Exazerbationen bei gleichzeitiger Verbesserung der Kontrolle des Asthmas und der Lebensqualität. Wir haben es hinreichend diskutiert und sind immer noch der Ansicht, dass es Eskalationsoptionen in der Studie gab, dass die eine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellen und deshalb die Studie für die frühe Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte. – Damit möchte ich schließen. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. Herzlichen Dank zum einen an den pU, zum anderen an die Stellungnehmer und die klinischen Experten für die spannende Diskussion. Wir werden zu wägen haben, was heute diskutiert wurde. Damit schließe ich diese Anhörung, verabschiede mich von denjenigen, die uns jetzt verlassen. Danke schön und Ihnen einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 11:11 Uhr