



Mündliche Anhörung

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

hier: Dupilumab (D-925)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. August 2023
von 10:30 Uhr bis 11:02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Bubanj

Frau Dr. Hagl

Frau Dr. Henke

Frau Dr. Kurucz

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)** und der **Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI):**

Herr Prof. Dr. Augustin

Herr Dr. von Kiedrowski

Herr Prof. Dr. Thaci

Angemeldete Teilnehmende der **Charité Universitätsmedizin Berlin:**

Frau Prof. Dr. Lau

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

Herr PD Dr. Dr. Schierholz

Frau Glatte

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

Frau Weihing

Frau Weller

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

Frau Dr. Link

Frau Koch

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

Frau Dr. Herrath

Frau Genet

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

Herr Dr. Ocker

Frau Weinrich

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir fahren mit unseren Anhörungen fort. Wir haben jetzt Dupilumab, neues Anwendungsgebiet atopische Dermatitis bei Kindern von sechs Monaten bis fünf Jahre. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Juni 2023, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Sanofi-Aventis, die Deutsche Dermatologische Gesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie, Frau Professor Lau von der Klinik für Pädiatrie an der Charité, Herr Professor Kopp vom Inselspital Bern, als weitere pharmazeutische Unternehmer Almirall, GSK, LEO, Lilly und Pfizer und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Sanofi-Aventis müssten anwesend sein Frau Bubanj, Frau Dr. Hagl, Frau Dr. Henke und Frau Dr. Kurucz, für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft Herr Professor Dr. Augustin, Herr Dr. von Kiedrowski und Herr Professor Dr. Thaci – er fehlt –, für die Charité Universitätsmedizin Berlin/Universitätsklinik für Kinderheilkunde Frau Professor Dr. Lau, für Lilly Herr PD Dr. Dr. Schierholz – Fragezeichen – und Frau Glatte, für GlaxoSmithKline Frau Weihing und Frau Weller, für LEO Pharma Frau Dr. Link und Frau Koch, für Pfizer Frau Dr. Herrath und Frau Genet – sie fehlt –, für Almirall Herr Dr. Ocker und Frau Weinrich sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Ich frage noch einmal nach Herrn Thaci. – Er fehlt.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, bezogen auf das Dossier und die Dossierbewertung einzuführen, danach treten wir in eine kurz Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer?

Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis): Das übernehme ich gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Dr. Kurucz.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für Ihre einleitenden Worte und die Gelegenheit, in diesem Rahmen die noch offenen Fragen für die Nutzenbewertung von Dupilumab in der Indikation schwere atopische Dermatitis bei Kindern von sechs Monaten bis fünf Jahren, die für eine Systemtherapie infrage kommen, klären zu können. Zu Beginn möchte ich Ihnen unser Team vorstellen: Frau Dr. Hagl und Frau Bubanj sind verantwortlich für die Medizin. Frau Dr. Henke verantwortet maßgeblich das Nutzendossier und die Stellungnahme. Mein Name ist Reka Kurucz, und ich leite den Bereich evidenzbasierte Medizin für die Immunologie bei Sanofi.

Zuerst möchte ich kurz erläutern, warum wir auch bei den Kindern unter sechs Jahren fest von der klinischen Relevanz und dem patientenrelevanten Zusatznutzen von Dupilumab überzeugt sind. Die atopische Dermatitis ist eine chronisch entzündliche Hauterkrankung, von der manche Menschen ihr Leben lang betroffen sind. Gerade Menschen, die bereits in früher Kindheit an einer schweren Form der atopischen Dermatitis erkranken, haben ein hohes Risiko, ein Leben lang an der Krankheit zu leiden und benötigen eine langfristig wirksame und sichere Therapie. Durch den chronischen und meist täglich präsenten Juckreiz entsteht bei den Betroffenen ein hoher Leidensdruck, der die körperliche und psychosoziale Entwicklung im Kindesalter beeinflussen kann. Es kommt häufig zu Schlafstörungen, Problemen bei Alltagsaktivitäten wie Essen, Füttern und Kleidungswechsel und zur Beeinträchtigung des Spiel- und Sozialverhaltens. Oft kann bei den Betroffenen nicht mehr von einer normalen

Kindheit gesprochen werden. Die dauerhafte Stresssituation durch die Krankheit wirkt sich auf die Familien der betroffenen Kinder aus und beeinflusst deren Lebensqualität maßgeblich.

Dementsprechend ist der therapeutische Bedarf nach indikationsspezifischen, effektiven und sicheren Systemtherapien für Kinder unter sechs Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis ausgesprochen hoch. Mit der Zulassung von Dupilumab für Kinder von sechs Monaten bis fünf Jahren steht nun endlich für diese besonders vulnerable Altersgruppe eine systemische Therapieoption mit gutem Sicherheitsprofil als Langzeitbehandlung zur Verfügung. Dupilumab ist im Anwendungsgebiet atopische Dermatitis etabliert und zeigt altersunabhängig eine vergleichbare Wirksamkeit, die die Krankheitssituation der Behandelten deutlich verbessert. Der G-BA hat den patientenrelevanten Zusatznutzen von Dupilumab bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern von sechs bis elf Jahren bereits anerkannt. Bei den Erwachsenen wurde auf der Basis der 52-wöchigen RCT CHRONOS ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen. Für die Jugendlichen und Kinder erfolgte jeweils ein Evidenztransfer, der zu einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen führte.

Im Einklang mit den bisherigen Studien zu Kindern von sechs bis elf Jahren und Jugendlichen ergibt sich nun erfreulicherweise auch für die Kinder von sechs Monaten bis fünf Jahre eine mit den anderen Altersgruppen vergleichbar große Wirksamkeit von Dupilumab. Diese wurde in einer 16-wöchigen RCT gezeigt und in einer Verlängerungsstudie bestätigt. Zudem wirkt Dupilumab unabhängig von der Lokalisation der Ekzeme oder einer Lichenifizierung der Haut, was auf den spezifischen systemischen Wirkmechanismus von Dupilumab zurückzuführen ist. Hinsichtlich der Wirksamkeit von Dupilumab ist keine bedeutsame Effektmodifikation bezüglich der Krankheitsschwere oder des Alters nachweisbar. Auf dieser Basis betrachtet Sanofi einen Evidenztransfer auf die Gesamtpopulation der Säuglinge und Kleinkinder mit schwerer atopischer Dermatitis als gerechtfertigt.

Auch das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung erneut die Daten der CHRONOS-Studie aufgegriffen und sieht die dort erzielten Ergebnisse in der Studie für die Kinder unter sechs Jahren bestätigt.

Über die Frage des Evidenztransfers hinaus möchte ich noch kurz auf die besondere Situation der sehr jungen und vulnerablen Patientenpopulation eingehen, die diese Nutzenbewertung betrifft. Das Studienprogramm für Kinder und Jugendliche als besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe unterliegt speziellen gesetzlichen Bestimmungen und Rahmenbedingungen für die klinische Prüfung. So dürfen im Einklang mit der Verordnung über Kinderarzneimittel Studien an Kindern und Jugendlichen nur durchgeführt werden, wenn sie unbedingt erforderlich sind, mit geringen Belastungen und Risiken einhergehen und nicht durch Studien an Erwachsenen ersetzt werden können. Entsprechend wurde durch den Pädiatrieausschuss der EMA die Durchführung der 16-wöchigen RCT PRESCHOOL für die Kinder von sechs Monaten bis fünf Jahren festgelegt.

In dieser Studie zeigt sich in anerkannten, patientenrelevanten Endpunkten wie EASI, SCORAD, Juckreiz, Hautschmerzen, Schlafstörungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Das Ausmaß dieser Verbesserungen liegt in der gleichen Größenordnung wie das der Verbesserungen bei den Erwachsenen, Jugendlichen und älteren Kindern. Der vorhandene Zusatznutzen von Dupilumab ist daher mit den vorliegenden Daten quantifizierbar.

Zusammenfassend ergibt sich aufgrund der Datenlage für Dupilumab bei Kindern von sechs Monaten bis fünf Jahren wie auch bei den Erwachsenen ein beträchtlicher Zusatznutzen. Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit und freue mich nun auf die anstehende Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Kurucz, für diese Einführung. Ich habe als Einstieg zwei Fragen an die Kliniker. Welche topischen Glucocorticoide werden in der Regel bei Kindern mit schwerer atopischer Dermatitis verabreicht? Kommt es regelhaft vor,

dass Kinder mit schwerer Symptomatik lediglich mit schwach wirksamen topischen Glucocorticoiden behandelt werden? Das ist die erste Frage. Zweiter Teil, der wichtig für den Evidenztransfer ist: Welche Unterschiede im Erscheinungsbild der atopischen Dermatitis sehen Sie bei Kleinkindern unter zwei Jahren im Vergleich zu älteren Kindern? Haben diese Unterschiede möglicherweise Einfluss auf die Therapieentscheidung? – Das sind zwei Fragen, die ich gerne am Anfang stellen würde. Herr Augustin, Sie haben sich gemeldet. Professor Augustin, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG+DGAKI): Vielen Dank. Ich beginne mit der zweiten Frage nach dem klinischen Erscheinungsbild. Hier gibt es zum einen die Standards, die wir den Lehrbüchern entnehmen können, dass sich dieser Phänotyp, diese klinische Erscheinung im Alter von einem halben bis zwei Jahren versus dem späteren Jugend- und Erwachsenenalter ändert. Aber diese Unterscheidungen sind zum Teil schwammig. Das betrifft zum einen das unmittelbare klinische Bild, wo wir bei kleinen Kindern durchaus Zeichen einer Chronifizierung finden, die eher den Erwachsenen zugeschrieben wird. Umgekehrt finden wir bei Erwachsenen mit einer langen Krankheitsgeschichte durchaus ein Bild, das auch akut sein kann. Ich würde deshalb davon abraten, dass der Versuch unternommen wird, über das klinische Erscheinungsbild zwischen Chronifizierung oder nicht Chronifizierung zu unterscheiden.

Für diesen Evidenztransfer heißt das, dass in der Gänze der klinischen Form bei Kleinkindern und Kindern eine Entzündung vorliegt, die praktisch in den Mechanismen mit der Entzündung bei größeren Kindern und Erwachsenen identisch ist. Nicht zuletzt zeigen die klinischen Daten von Dupilumab, dass das Ansprechen identisch ist.

Noch ein Wort dazu: Wenn man von Chronizität spricht, dann wäre es sauber, das über die zeitliche Achse zu machen und zu sagen, ein über sechs Wochen und länger bestehendes Ekzem ist chronifiziert, egal, wie das klinische Bild danach aussieht. Das ist auch die Stellungnahme, die wir abgegeben haben.

Vielleicht noch zum ersten, wenn ich das ergänzen darf: Sie haben nach den topischen Glukokortikoiden gefragt. In Praxi, wenn wir die Gesamtverordnungsdaten sehen, werden in dieser Altersgruppe etwa näherungsweise gleich häufig Steroide der Klasse 1, 2 und 3 in Deutschland eingesetzt, 4 seltener. Wir sehen, dass Dermatologen häufiger 2 und 3 einsetzen, Pädiater häufiger 1 und 2. Alles kommt vor. Natürlich ist man stets bestrebt, keine Daueranwendung dieser Topika zu machen, auch nicht der Klasse-1-Steroide, sondern es handelt sich um eine Intervalltherapie.

Wir haben es in der PRESCHOOL-Studie und der CHRONOS-Studie mit Patientinnen und Patienten zu tun, die nicht hinreichend auf die topische Therapie angesprochen haben, sondern die bei stärkeren Steroiden etwas darüber hinaus brauchten, nämlich eine Systemtherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Augustin. – Frau Professor Lau, Sie haben sich gemeldet.

Frau Prof. Dr. Lau (Charité): Herr Augustin hat das schon sehr umfassend beantwortet. Nur noch ein Satz dazu: Ich kann nur bestätigen, dass die Lokalisation an sich, auch wenn das Säuglingsekzem, wie schon erwähnt in den Büchern zu finden, im Gesicht startet und dann an den Streckseiten und am Stamm. Aber letztendlich ist die Art der Inflammation gleich, ob es in den Beugen ist, also mehr der adultere Typ, oder nicht. Ich kann dem nur zustimmen, dass die Lokalisation bei Säuglingen schon typisch beugenbetont sein kann. Letztendlich ist entscheidend, dass die Inflammation dieselbe ist, ob das nun am Stamm oder an den Streck- oder Beugeseiten ist, dass die T2-gewichtete Inflammation dieselbe ist und dadurch der Mechanismus und das Therapieansprechen an sich ähnlich sind. Das sehen wir täglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Lau. – Ich schaue in die Runde. Wer hat Fragen? Pat-V, Bänke, IQWiG? – Frau Nink, bitte, vom IQWiG. – Ich stelle für

das Protokoll fest, dass Herr Schierholz von Lilly dem Meeting beigetreten ist; damit wir das auch haben. Der hat eben noch gefehlt. Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Ich hätte zwei Nachfragen zu dem eben Gesagten. Die eine betrifft die Therapie im Vergleichsarm. Wir haben das zum Beispiel in der Studie PRESCHOOL so, dass die Patientinnen nur schwach wirksame Kortikosteroid bekommen haben, obwohl sie eine schwere Ausprägung ihrer Symptomatik hatten, und andere Kortikosteroide waren dann nur in Form von Rescue-Therapie möglich. Ich habe die Nachfrage, ob das das Vorgehen wäre, wie Sie Kinder behandeln würden. Da hat keine Eskalation der Therapie stattgefunden.

Meine andere Frage betrifft die Unterscheidung zwischen dem Säuglings- und Kleinkind-Ekzem einerseits und dem Ekzem bei größeren Kindern und Erwachsenen, weil das ein Thema war, das aus meiner Sicht in der letzten Anhörung, als wir über die 6- bis 11-Jährigen gesprochen haben, ein relativ großes Thema war. Ich möchte es gerne verstehen. Damals war die Diskussion, wie ich sie mitgenommen habe, auch wie wir es im Bericht, in der Literatur wiedergefunden haben, dass klar zwischen dem Säuglings- und Kleinkind-Ekzem mit hohen Remissionsraten auf der einen Seite und eher der atopischen Dermatitis im Kinder-, Jugend- und Erwachsenenalter unterschieden wurde, sodass mich die Diskussion jetzt überrascht. Natürlich ist es so, es können einzelne Fälle so oder so sein, aber der Eindruck, der sowohl aus der Literatur, die wir für die Dosierbewertung herangezogen haben, aber auch aus der letzten Anhörung war, dass es da einen Unterschied gibt. Hier geht es um den Evidenztransfer von den Erwachsenen auf die jetzt sehr kleinen Kinder. Das habe ich etwas anders mitgenommen. Können Sie vonseiten der Kliniker dazu noch etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Als erstes hat sich Herr von Kiedrowski gemeldet und dann Frau Lau.

Herr Dr. von Kiedrowski (DDG+DGAKI): Vielen Dank. Ich würde gerne noch einmal zu dieser ersten Frage und der Anwendung von topischen Glucocorticoiden aus der täglichen Praxis die Stellung nehmen. De facto ist es so, die Schwere des Ekzems und die Möglichkeiten, bei diesen ganz jungen Patienten mit hochpotenten Steroiden in der Praxis zu agieren, sind deutlich limitiert. Das wurde gerade gesagt. Wenn Herr Augustin sagte, die Dermatologen würden Wirkstoffstärken 2 und 3 nehmen, dann bin ich fast schon bei den Pädiatern. Drei als Eskalationsstufe ist die absolute Rarität und sicherlich nicht bei Kindern unter zwei Jahren. Das haben wir in der Tatsache, dass sich aufgrund der Proportionen und der Gesichts- und Halsregion diese Steroide sogar komplett auch in der Stufe 1 verbieten, Calcineurin-Inhibitoren, die aber zum Teil noch nicht zugelassen sind. Das ist eine absolute Krux. Es würde in jedem Falle vorsichtig eskaliert werden. Da ist die Stufe 2 aufgrund von Fläche und einer potenziellen systemischen Wirkung dieser hochpotenten Glukokortikoide aus meiner Sicht auf jeden Fall eher 1 und 2. Zwei ist in bestimmten Bereichen durch die Schwere des Ekzems fast als Eskalation im Sinne von Körperoberfläche und damit zu erwartender systemischer Wirkung der Glukokortikoide zu sehen. Drei ist in meiner Praxis nicht üblich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr von Kiedrowski. – Jetzt Frau Professor Lau und dann Herr Professor Augustin.

Frau Prof. Dr. Lau (Charité): Ich kann Ihnen nur zustimmen, dass wir gerade bei der jüngsten Altersgruppe mit hochpotenten Steroiden sehr zurückhaltend sind und schon gar nicht mit der längeren Anwendung von Steroiden insgesamt. Topische Steroide haben bei dünnerer, zarterer Haut eines jungen Kindes potenziell mehr Nebenwirkungen. Das ist das Problem. Auch wenn rein prozentual der Bedarf an einer Systemtherapie bei den jüngeren Kindern immer geringer sein wird als bei denjenigen, die schon über fünf oder zehn Jahre ihre schwere atopische Dermatitis haben, ist es doch so, dass in Einzelfällen das Ekzem so schwer sein kann, dass wir nicht topische Steroide oder topische Calcineurin-Inhibitoren – für die Kinder ab drei Monate ist Pimecrolimus zugelassen – zurücknehmen können. Das ist genau die Gruppe, für die wir Systemtherapeutika benötigen.

Es ist richtig, dass wir bei der Diskussion bei der Altersgruppe sechs bis elf Jahre gesagt haben, dass die Remission bei den sehr jungen Kindern mit atopischer Dermatitis höher ist als bei den über Sechsjährigen. Trotzdem ist aber die Art der Entzündung dieselbe. Letztendlich gibt es viele Dinge, die wir bisher in Hinblick auf Remission oder Relaps noch nicht verstehen, welche Regulationsmechanismen da versagen, warum ein Kind mit schwerer atopischer Dermatitis als Säugling und junges Kleinkind betroffen irgendwann in Remission geht und warum einige nicht in Remission gehen. Wir wissen heute noch nicht genau, warum das so ist. Wir kennen Faktoren, Komorbiditätsfaktoren, die damit assoziiert sind. Aber wir können es nicht genau erklären. Trotzdem ist es so, dass die Art der Inflammation nicht anders ist, auch wenn die Remissionsrate altersbezogen anders ist.

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

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG+DGAKI): Frau Lau hat es gesagt, aber ich wiederhole es noch einmal, weil es so wichtig ist: Der atopischen Dermatitis ist es egal, ob die Patienten sechs Monate, sechs Jahre oder 60 Jahre alt sind. Es handelt sich von den Mechanismen her um ein und dieselbe Erkrankung. Wir müssen zwischen dem klinischen Erscheinungsbild unterscheiden, das vom klinischen Verlauf sehr stark überlappen kann. Aber das hat Frau Lau gesagt.

Einen Punkt möchte ich noch zur Frage der topischen Therapie ergänzen; denn ein Element der geübten topischen Therapie ist nicht in der zVT formuliert gewesen. Das ist Pimecrolimus, was neuerdings topisch schon mit drei Monaten zugelassen ist und in der Kleinkindzeit eingesetzt wird, um Steroide zu sparen und um nicht den Eindruck zu erwecken, dass primär Klasse-3-Steroide genommen werden. Man fängt eher mit Klasse 2 an. Aber wir sprechen von den Patienten, bei denen eine Eskalation stattgefunden hat und keine Kontrolle durch topische Steroide gab. Die Verzweiflung ist groß, wenn man topisch behandeln muss und man nimmt dann eventuell stärkere, auch abhängig von den Lokalisationen. Im Gesicht sicher nie – das hätte Herr von Kiedrowski gesagt –, an den Beinen hätte ich nichts dagegen. Im Übrigen ist es eine Frage der Anwendungsdauer.

All das zeigt, und das will ich damit betonen, dass man in einem klinisches Studienprotokoll diese vielen Nuancen und Feinheiten der topischen Steroid-Therapie nicht hinreichend formulieren kann, sondern das ist dem Verlauf und der klinischen Entscheidung überlassen, auch in einer klinischen Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Augustin. – Jetzt Frau Hagl und Frau Henke von Sanofi. Frau Hagl, bitte.

Frau Dr. Hagl (Sanofi-Aventis): Ich wollte zu der Frage der Begleittherapie anmerken, dass beim Studiendesign der PRESCHOOL die Sicherheit der Kinder, insbesondere der ganz jungen Kinder, im Vordergrund stand und man sich daher für diese Begleittherapie mit TCS der Klasse 1 entschieden hat und dass es im Rahmen der Rescue-Therapie die Möglichkeit gab, auch auf höher potente Steroide auszuweichen, sodass jedem Patienten eine der zVT-entsprechende Therapie zur Verfügung stand.

Zum zweiten Teil der Frage von Frau Nink würde ich gerne anmerken, dass wir uns die Patienten mit einer sehr hohen Krankheitslast anschauen, sowohl bei den Erwachsenen als auch bei den Kindern, deren atopische Dermatitis mit einer topischen Therapie nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Bei dieser Patientengruppe sehen wir die Vergleichbarkeit des Krankheitsbildes auf jeden Fall als gegeben an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hagl. – Frau Henke.

Frau Dr. Henke (Sanofi-Aventis): Ich würde gern zum Evidenztransfer ergänzen. Aus unserer Sicht teilen wir die Einschätzung des IQWiG, dass in der vorliegenden Datenkonstellation die Übertragung der Ergebnisse der CHRONOS-Studie auf die Zielpopulation der Kinder von sechs Monaten bis fünf Jahren möglich ist, dass aus unserer Sicht allerdings die Übertragung auf die

gesamte Zielpopulation möglich ist. Dafür spricht, dass sich innerhalb der PRESCHOOL-Studie und auch im Vergleich mit der Studie CHRONOS zu Woche 16 unter Dupilumab konsistente und große gleichgerichtete Effekte über alle patientenrelevanten Endpunkte gezeigt haben und dass wir weder in der CHRONOS- noch in der PRESCHOOL-Studie eine bedeutsame Effektmodifikation in Bezug auf die Krankheitsschwere oder das Patientenalter gesehen haben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Henke. – Ich schaue zu Frau Nink. Ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Nink: Ja, vielen Dank. Es ist so, dass in der PRESCHOOL-Studie nur sehr wenige Kinder unter zwei Jahren eingeschlossen waren. Ich meine, das stützt das, was von den Klinikern gesagt wurde, dass das wahrscheinlich in dem Alter noch nicht so das Thema ist, sondern sich die Eignung für die systemische Therapie erst im späteren Alter, wenn ich das richtig verstanden habe, niederschlägt. Die Frage ist: Können wir den Evidenztransfer machen, und können wir den für alle Kinder machen? Auch in der PRESCHOOL-Studie waren nur sehr wenige Kinder unter zwei Jahre beispielsweise eingeschlossen – Das zur Ergänzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG+DGAKI): Ich denke, dass der Evidenztransfer aus medizinischen Gründen für alle Altersgruppen gemacht werden kann oder sogar muss. Wenn Sie an die Verteilung der Altersgruppen in einer solchen Studie denken – wir sind ein aktives Studienzentrum und die anderen beteiligten Kliniker auch –, dann tun Sie sich ungemein schwer, überhaupt Eltern von Kleinkindern dazu zu bewegen, an einer klinischen Studie teilzunehmen. Die Sensibilität bei Eltern von Kindern im Alter von sechs Monaten bis zwei Jahre ist viel höher als danach. Das ist absolut verständlich. Insofern drückt dieser niedrigere Anteil dieser kleinen jungen Altersgruppe nicht aus, dass hier kein größerer Bedarf in der Systemtherapie besteht, sondern dass man sich studienhalber hier besonders schwertut, Patientinnen und Patienten zu gewinnen.

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

Frau Prof. Dr. Lau (Charité): Das stimmt natürlich, aber auf der anderen Seite reflektiert es die Realität, dass die Jüngeren seltener eine Systemtherapie brauchen werden oder in den Studien gebraucht haben als die etwas älteren unter Sechsjährigen. Aber trotzdem ist es gerechtfertigt, wenn es bei Kindern unter zwei Jahren so schwer und therapierefraktär ist, den Transfer zu machen. Ich möchte daran erinnern, dass das ein ähnliches Thema wie bei seltenen Erkrankungen ist. Auch wenn weniger betroffen sind, sollten die Betroffenen dieselben Chancen auf eine adäquate Therapie haben; denn gerade bei den unter Zweijährigen ist in dieser Phase die Einschränkung der Lebensqualität und der Einfluss auf Fehlentwicklungen im Gedeihen des Kindes sehr viel vulnerabler als bei älteren Kindern. Auch da gibt es Verhaltensauffälligkeiten, Schlafstörungen, Stress in der Familie. Aber gerade bei diesen sehr jungen Kindern ist es ein Drama für die ganze Familie. Wir sehen für die jungen Kinder einen Unmet Need, auch wenn es in absoluten Zahlen sicherlich der kleinere Anteil derer sein wird, die sich für diese Therapie klassifizieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Lau. – Frau Nink, okay?

Frau Nink: Ja, vielen Dank. Vielleicht eine Bemerkung zu Orphan-Arzneimitteln: Natürlich brauchen wir für diese Erkrankungen eine entsprechende Evidenz. Es geht nicht darum, die Schwere der Erkrankung in Abrede zu stellen, sondern die Frage ist, ob wir hier Daten haben, um für diese Patienten eine Aussage treffen zu können.

Frau Prof. Dr. Lau (Charité): Aber es gibt keinen Grund, anzunehmen, dass das Ekzem bei dieser vom Alter her weniger repräsentierten Gruppe anders ist als bei den etwas Älteren. Es sieht genau aus, es verhält sich genauso, es spricht genauso auf die Therapie an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lau. – Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG+DGAKI): Jetzt doch noch an Frau Nink gerichtet: Wenn wir über Evidenz sprechen, dann ist für uns durch die PRESCHOOL-Studie durchaus eine starke Evidenz gegeben. Wir legen größten Wert darauf, dass solche Studien in diesem Alter, bei diesem hohen Schweregrad der Erkrankung nicht 24 Wochen gemacht werden müssen, sondern dass hier 16 Wochen ausreichend sind – aus ethischen Gründen, aus Schutzgründen für die Patienten. Die klinischen Ergebnisse der PRESCHOOL-Studie sind eindeutig und für uns eine hinreichende Evidenz. Dass wir über einen Evidenz-Transfer sprechen, ist ein Add-on. Aber beides erhärtet die Evidenz, dass hier mit hohem Nutzen behandelt werden kann, wenn Dupilumab eingesetzt wird. Das muss man klar sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in die Runde. Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen? – Das sehe ich nicht. Frau Kurucz, dann gebe ich Ihnen die Gelegenheit, zusammenzufassen. Danach machen wir sofort mit der nächsten Anhörung Dupilumab weiter. Frau Kurucz, bitte.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis): Vielen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren! Wir haben in den letzten 30 Minuten über viele interessante Aspekte diskutiert. Ich denke, wir konnten einige Fragen klären und Standpunkte sortieren. Für die betrachtete pädiatrische Population besteht nach wie vor ein hoher, bisher ungedeckter medizinischer Bedarf, dem mit Dupilumab als erstem Systemtherapeutikum für die Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis begegnet werden kann. Dupilumab zeigt für diese Patientengruppe eine bisher nicht beobachtete Verbesserung der Erkrankung bei gleichzeitig gutem Sicherheitsprofil. Hinsichtlich Alter, Krankheitsschwere und Krankheitsbild besteht keine bedeutsame Effektmodifikation zwischen Kindern und Erwachsenen. Der Evidenztransfer ist somit methodisch wie auch inhaltlich auf die gesamte Population anwendbar. Die gezeigten Vorteile von Dupilumab erlauben unserer Auffassung nach eine Quantifizierung des Zusatznutzens. – Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Herzlichen Dank an die Kliniker, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Wir werden das diskutieren, was hier besprochen worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche denjenigen, die uns verlassen, einen schönen Resttag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:02 Uhr