

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Dupilumab (D-915)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 8. August 2023
von 11:56 Uhr bis 12:39 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Kurucz

Frau Dr. Albrecht

Frau Dr. Prisner

Frau Dr. Atenhan

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)** und die **AG Pruritus:**

Herr Prof. Dr. Augustin

Frau Prof. Dr. Dr. Ständer

Herr Dr. von Kiedrowski

Angemeldeter Teilnehmender für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

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

Frau Weihing

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Herr Dykukha

Frau Yearley (entschuldigt)

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Galderma Laboratorium GmbH:**

Frau Löllgen-Waldheim

Frau Böhm

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

Herr Bussilliat

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Es geht erneut um Dupilumab, jetzt in einem neuen Anwendungsgebiet, Prurigo nodularis. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Juni 2023. Zu der haben Stellung genommen der pharmazeutische Unternehmer, Sanofi-Aventis, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und die Deutsche Dermatologische Gesellschaft, als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller, als weitere pharmazeutische Unternehmer GlaxoSmithKline, MSD Sharp & Dohme sowie Galderma Laboratorium GmbH.

Ich muss die Anwesenheit kontrollieren, obwohl manche Personen in den drei vorangegangenen Anhörungen schon teilgenommen haben. Von Sanofi-Aventis sind zugeschaltet Frau Dr. Kurucz, Frau Dr. Albrecht, Frau Dr. Prisner und Frau Dr. Atenhan, von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der AG Pruritus Herr Professor Dr. Augustin, Frau Professor Dr. Dr. Ständer und Herr Dr. von Kiedrowski, von der AkdÄ Herr Professor Dr. Mühlbauer, von GlaxoSmithKline Frau Weihing, von MSD Herr Dykukha – Frau Yearley ist krank, sie fehlt –, von Galderma Frau Löllgen-Waldheim und Frau Böhm sowie vom vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand eingeloggt, der freiwillig an dieser Anhörung teilnimmt, obwohl er sich nicht angemeldet hat? – Keiner.

Wir sind wieder bei dem üblichen Ritual. Frau Kurucz, Sie dürfen, sofern Sie das dieses Mal wieder machen, eine kurze Einführung geben, sonst jemand anders aus Ihrem Team. Dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi): Vielen Dank. Ich mache das erneut. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, hier die Nutzenbewertung von Dupilumab, diesmal in der Indikation mittelschwere bis schwere Prurigo nodularis, zu diskutieren. Zunächst möchte ich Ihnen gerne unser Team vorstellen. Heute mit dabei sind Frau Dr. Albrecht – Sie vertritt die Medizin im Bereich Dermatologie –, Frau Dr. Atenhan und Frau Dr. Prisner, die maßgeblich für das Nutzen-dossier und die Stellungnahme verantwortlich sind. Mein Name ist Reka Kurucz. Ich leite den Bereich „Evidenzbasierte Medizin“ für die Immunologie bei Sanofi.

Jetzt sprechen wir über die Prurigo nodularis, eine seltene und schwerwiegende chronisch entzündliche Hauterkrankung. Sie gilt als die Hauterkrankung mit dem stärksten Juckreiz überhaupt. Die betroffenen Patienten leiden neben dieser Maximalform des Juckreizes, welcher als brennend, stechend und quälend beschrieben wird, unter starken Schmerzen der Haut. Das ständige, oft unterbewusste Kratzen schädigt die Haut und führt langfristig zu den für die Prurigo nodularis typischen chronisch entzündeten Knoten der Haut. Der quälende Juckreiz und das Bedürfnis, sich ständig kratzen zu müssen, führen zu Schlafstörungen bei den Patienten, zu Angstsymptomen und schließlich gar zu Depressionen. Man kann sich vorstellen, dass die Patienten durch die beschriebenen Symptome in ihrer Lebensqualität und ihrem Alltag stark eingeschränkt sind.

Für diese Erkrankung gab es bislang keine nachweislich wirksamen und gut verträglichen Therapien. Die in Leitlinien als mögliche Therapieversuche angegebenen Optionen sind größtenteils Off Label und führen bei einem großen Teil der Patienten im Anwendungsgebiet bislang zu keinem dauerhaft zufriedenstellenden Therapieerfolg. Auch sind sie mit teilweise schweren Nebenwirkungen verbunden und für das typischerweise stark komorbide Patientenkollektiv in der Prurigo nodularis nicht gut geeignet.

Mit Dupilumab steht nun die erste zugelassene Systemtherapie für die Prurigo nodularis zur Verfügung. Damit stellt Dupilumab eine große therapeutische Verbesserung in dieser bisher stark unterversorgten Erkrankung dar. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab wurden in den zwei doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien PRIME und

PRIME2 mit jeweils über 150 Patienten über 24 Wochen nachgewiesen. Die gepoolten Ergebnisse haben wir im Dossier dargestellt. Das IQWiG hat diese hochwertige Evidenz nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da es Einschränkungen in den Therapieoptionen und Therapieanpassungen in den Studien sieht und die zVT somit als nicht umgesetzt betrachtet. Wir sehen eine für dieses Anwendungsgebiet bestmögliche, patientenindividuelle Therapie in den PRIME-Studien weiterhin als umgesetzt und somit die Studien als für die Ableitung des Zusatznutzens geeignet an.

Beide Studienarme enthielten neben Dupilumab bzw. Placebo eine aktive Therapie aus einer Hintergrund- und Notfalltherapie. Zur Hintergrundtherapie gehörte eine Basistherapie mit Emollients. Zusätzlich konnte eine im Vorfeld patientenindividuell eingestellte stabile Therapie mit schwach bis mittelstark wirksamen topischen Kortikosteroiden, TCS, fortgeführt werden. Bei weiterem Eskalationsbedarf konnte jederzeit stark bis sehr stark wirksames TCS oder topische Calcineuron-Inhibitoren nach ärztlichem Ermessen zum Einsatz kommen.

Somit war der Einsatz von TCS aller Wirkstärken und eine Anpassung jederzeit möglich. Die Studienteilnehmer waren bereits sowohl mit Topika als auch mit Off-Label-Systemika umfangreich und vielfältig vorbehandelt. Damit war eine bestmögliche, patientenindividuelle begleitende Therapie auf Basis der in diesem Anwendungsgebiet eingeschränkten Therapiemöglichkeiten in den Studien durch die Hintergrund- und Notfallmedikation abgebildet und entsprechend der Versorgungsrealität umgesetzt. In der gepoolten Population der PRIME- und PRIME2-Studien zeigten sich für alle erhobenen patientenrelevanten Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie von erheblichem Ausmaß. Für das Leitsymptom der Prurigo nodularis, den quälenden Juckreiz, erreichten knapp zwei Drittel der Patienten unter Dupilumab eine klinisch relevante Verbesserung in der Worst Itch Numerical Rating Scale von mindestens vier Punkten. Auch das Hautbild der Patienten verbesserte sich. Über 60 Prozent der Patienten im Dupilumab-Arm erreichten nach 24 Wochen mindestens 75 Prozent abgeheilte Läsionen.

Diese Verbesserungen wirkten sich auch auf die Lebensqualität aus. Im DLQI erreichten im Dupilumab-Arm über 80 Prozent der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung um mindestens viereinhalb Punkte. Bei einem Viertel der Patienten lösten sich die bisher vorhandenen erkrankungsbedingten starken Einschränkungen der Lebensqualität sogar vollständig auf. Diese eindrücklichen und patientenrelevanten Ergebnisse sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Zusammenfassend steht erstmalig für die Erkrankung Prurigo nodularis mit Dupilumab als innovative und erste zugelassene Systemtherapie qualitativ hochwertige Evidenz aus zwei 24-wöchigen RCTs zur Verfügung. Diese zeigen, dass Dupilumab den quälenden Juckreiz der Patienten deutlich und klinisch relevant lindern und bis zu einer vollständigen Abheilung der Prurigo-nodularis-Läsionen führen sowie die Lebensqualität klinisch relevant verbessern kann. Aus diesem Grund haben wir im Nutzendossier einen erheblichen Zusatznutzen für Dupilumab abgeleitet. Wir stehen jetzt gerne für die Diskussion zur Verfügung. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Kurucz, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Ich würde von Ihnen gerne mit Blick auf die IQWiG-Bewertung wissen, welche Therapieoptionen für Personen mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie infrage kommen, außer Dupilumab in der real existierenden Versorgungspraxis zur Verfügung stehen. Es kommt mir darauf an, einzuordnen, welchen Stellenwert die topischen Glukos haben. Das ist ganz wichtig für die Beurteilung. Die entscheidende Frage ist deshalb: Wie wird der Einsatz stark bis sehr stark wirkender topischer Glukos bei der Behandlung der mittelschweren bis schweren Prurigo nodularis eingeschätzt? Damit sollten wir beginnen. – Herr Augustin, bitte.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Vielen Dank. – Wir haben zur Therapie der Prurigo nodularis oder der chronischen Prurigo, wie wir sagen, in der Leitlinie ein klares Stufenschema. Es gibt Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Form, die auf topische Therapeutika gar nicht mehr hinreichend ansprechen. Dadurch ist das Spektrum, das wir haben, begrenzt. Auch stark wirksame Steroide reichen hier nicht aus. Phototherapie als UV-Therapie kommt fast nie infrage. In praxi weichen wir auf Off-Label-Therapien aus, kurzfristige Steroidstöße, längerfristig Off-Label-Immunsuppressiva. Das kann vielleicht Frau Professor Ständer unterlegen. Sie ist Erstautorin der Leitlinie. Wir stehen also am Anfang und haben erstmals mit Dupi ein Systemtherapeutikum, das die Zulassung erhalten hat. Etwas Vergleichbares gibt es bisher nicht. Das macht die Bewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Best Standard of Care, schwierig. Ihre initiale Frage war: Was haben Emollienzen, was hat die Basistherapie für eine Bedeutung? Sie hat schon eine, weil sie die Grundlage für alles weitere Behandeln darstellt und sowohl für den Hautzustand, für die Rückfettung der Haut wie für die Erhaltung der Geschmeidigkeit der Haut durchaus infrage kommt. Aber es muss dabei noch etwas on top kommen. Diese Studie wurde dafür gewählt, eine individualisierte Wahl verschiedener Wirkstärken der topischen Glukokortikoide einzusetzen, was man als die bestmögliche Therapie ansieht, wenn man nicht Systemtherapien einsetzen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Professor Augustin. – Herr Professor Mühlbauer von der AkdÄ, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Einen schönen guten Tag aus dem stürmischen Bremen in die Runde! Die AkdÄ sieht durchaus das Potenzial dieser Substanz und hat in ihrer Stellungnahme gesagt: einen Zusatznutzen erahnen lassen. Die Frage ist: Ist die Best Supportive Care wirklich ausgeschöpft worden? Hier dreht es sich auch um die Frage mit der Phototherapie. Herr Augustin hat gesagt, sie kommt nicht infrage. Dem würde ich widersprechen. Denn in der Leitlinie, die Sie gerade erwähnt haben – mindestens zwei Autoren haben wir heute in dieser Runde –, wird sie mit einem starken Konsens empfohlen. Es ist klar, dass dazu keine großen Studiendaten vorliegen, wie man es sich wünschen würde. Aber es ist auf jeden Fall eine Empfehlung. Sie war in dem Studienprotokoll definitiv ausgeschlossen als eine wichtige Zusatzoption. Es gibt einen Übersichtsartikel, einen systematischen Review aus dem Jahr 2019. Den kennen Sie wahrscheinlich alle, die Dermatologen unter uns besser als ich. Azam Qureshi aus den Vereinigten Staaten hat tatsächlich Untersuchungen gefunden und bescheinigt der Phototherapie durchaus eine 2b-Evidenz, mit einer guten mindestens partiellen Antwort. Dementsprechend schließen wir uns aus mindestens formalen Gründen dem IQWiG an, dass die Best Supportive Care in diesem Fall nicht ausgeschöpft war. Dementsprechend wissen wir den klinischen Stellenwert nicht zu beurteilen. Wie gesagt, erahnen lässt er sich auf jeden Fall. Die Daten sehen für sich genommen recht gut aus. Aber erahnen ist weniger als ein Anhaltspunkt in der Systematik der IQWiG-Dossierbewertung. Entsprechend können wir zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht sagen, dass der Zusatznutzen bewiesen oder mit Evidenz genügend unterlegt ist. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Mühlbauer. – Herr Dr. von Kiedrowski.

Herr Dr. von Kiedrowski (DDG): Vielen Dank. – Eigentlich wollte ich nur etwas zum Thema der Therapie in der täglichen Praxis sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber jetzt sind Sie hinreichend provoziert worden.

Herr Dr. von Kiedrowski (DDG): Ja. Ich muss dem Kollegen gleich sagen, wie die Realität aussieht. Fangen wir mit der Behandlung an. Das könnten wir im Rheinland, Herr Hecken, relativ einfach beantworten. In der niedergelassenen Praxis gibt es für die Prurigo keine Best-Standard-of-Care-Behandlung. Sie können Steroide nehmen, Sie können Steroide auch in einer hohen Wirkstärke nehmen, und Sie werden den Patienten mehr als unzureichend behandeln und ihn recht selten in der Praxis sehen. Denn es wirkt einfach nicht. Die Off-Label-Optionen – da muss ich gleich eingrätschen – sind in der Niederlassung so nicht existent. Wir

können anders als vielleicht eine Klinikambulanz oder eine Spezialambulanz wie in Münster derartige Therapien nicht regelhaft durchführen. Das Beantragen einer solchen Off-Label-Therapie ist in der Realität eine frustrane Fallzeitverschwendung – ganz flachs gesagt.

Die Therapie mit UV ist etwas, was in der Leitlinie steht, aber – wir haben es bei anderen Erkrankungen schon erörtert – sie ist gegenwärtig deswegen für viele Patienten kein Standard of Care, weil zum einen die flächendeckende Versorgung in der Niederlassung eigentlich nicht mehr gegeben ist. Die Praxen, die solche Therapieoptionen überhaupt noch vorhalten, sind nicht mehr wohnortnah verfügbar. Es ist ohnehin in dem EBM-Katalog eine schwierig abzurechnende und betriebswirtschaftlich zu erbringende Leistung. Zudem habe ich aber auch einen Großteil älterer Patienten, für die aus zwei anderen Gründen eine letztlich dauerhafte oder zumindest intermittierend zu wiederholende UV-Behandlung ein Problem darstellt. Das ist zum einen das Alter, was zum Teil dazu führt, dass die Wärmebelastung zu Kreislaufproblemen führt, und es ist darüber hinaus eine UV-Belastung bei Patienten, die nicht selten parallel, vielleicht durch frühere Therapiezyklen, bereits UV-bedingte Hautschäden aufweisen. Es ist für die tägliche Praxis keine Option. Ich weiß aus der eigenen Region, dass für den Bereich nördliches Rheinland-Pfalz eine solche Therapieoption höchstens in ein oder zwei Praxen noch vorgehalten wird. Insofern ist es vielleicht im Studienprotokoll anders begründet, aber für einen Standard in Deutschland für die Patienten nicht mehr hinreichend verfügbar.

Die Steroide habe ich gerade schon kommentiert. Off Label ist in der Niederlassung, wie gesagt, keine Option.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. von Kiedrowski. – Frau Professor Ständer, bitte schön.

Frau Prof. Dr. Dr. Ständer (DDG): Guten Tag aus Münster! Vielen Dank für die gute Frage. Ich möchte auf die topischen Steroide eingehen. Moderate bis schwere Prurigo heißt, es sind mindestens 20 Knoten da, vielleicht sogar 100. Im Schnitt sehen wir Patienten mit 70 Knoten. Da ist eine topische Steroidtherapie nicht praktikabel. Das heißt, die Patienten müssten sich ein- bis zweimal täglich am ganzen Körper eincremen. Wenn man das mit stark wirksamen Steroiden durchführt, kann man sogar systemische Spiegel erzeugen. Das heißt, wir sind bei der Frage Systemtherapie mit systemischen Steroiden. Das ist sehr nebenwirkungsbehaftet, kein Standard. In der Leitlinie haben wir uns sehr wohl dafür committet, dass es andere systemische Therapien gibt wie Gabapentin oder Immunsuppressiva. Die UV-Therapie steht an erster Stelle aufgrund der Evidenzlage, aufgrund der Praktikabilität in früheren Zeiten. Aber das ist überholt. Da stimme ich Herrn Dr. von Kiedrowski zu. Bei den topischen Kortikosteroiden stellt sich auch die Frage: Wie effektiv sind sie, wie tief können sie in das Gewebe eindringen? Wir wissen, dass es tiefe Entzündungen gibt, die die Steroide nicht erreichen. Bei der UV-Therapie ist genau das die Frage. Deshalb kann die UV-Therapie vielleicht den Juckreiz etwas unter Kontrolle bringen, aber niemals die Hautveränderung zur Abheilung bringen. Deshalb ist das keine Therapieoption, die wir favorisieren. Das gilt auch für die anderen, und das alles im Vergleich zu Dupilumab, wo wir sehr wohl eine Abheilung sehen, überhaupt zum ersten Mal mit einer Therapie.

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

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Sie sehen, dass wir aus der Dermatologie zu dritt hier die gleiche Auffassung haben, dass UV-Therapie keinen Therapiestandard darstellt. Man lässt es in der Leitlinie drin, weil es in Einzelfällen gemacht werden kann. Nach den GKV-Daten sind es unter 2 Prozent der Patienten mit einer chronischen Prurigo, die überhaupt eine UV-Therapie bekommen, und 98 Prozent nicht. Deswegen halte ich das nicht für einen Standard, sondern für ein Ausnahmeverfahren.

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

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Danke schön. – Die Zahlen sind mir sehr wohl bekannt. Ich denke schon, dass wir unterscheiden müssen, ob es sich um eine organisatorisch-administrative Fragestellung handelt oder um eine medizinische. Auf jeden Fall sehe ich nicht gerechtfertigt, dass man per Studienprotokoll insbesondere die UV-B-Therapie grundsätzlich ausschließt; denn sie ist tatsächlich eine Therapieoption, die zur Best Supportive Care oder zum Best Standard of Care gehört. In der Leitlinie selbst kann man nachlesen, dass die antipruritische Wirksamkeit der UV-Phototherapie „vielfach belegt“ ist. Ich finde, daran kommen wir nicht vorbei. Wir haben nicht zu bewerten, inwieweit administrative, organisatorische Hürden den Einsatz in der Therapie beeinflussen, sondern den Zusatznutzen auf der medizinischen Ebene. Dass es eine Wirksamkeit hat, bestreitet die AkdÄ überhaupt nicht. Ich hoffe, das ist klar zum Ausdruck gekommen. Aber es fehlt aufgrund des Studienprotokolls eine ausgeschöpfte Best Supportive Care oder ein Best Standard of Care, je nachdem, wie man die Buchstaben interpretiert. Auf jeden Fall war sie nicht ausgeschöpft, weil etwas ausgeschlossen war. Das ist das, was tatsächlich stört. Man hätte sehr wohl theoretisch und praktisch ein Studienprotokoll schreiben können, in dem man solche Vergleiche zugelassen hätte. Es gibt multifaktorielle Vergleiche. Dazu fällt mir ganz viel ein. Das hätte man deutlich besser machen können. Mit dieser Studie konnte man die grundsätzliche Überlegenheit im Sinne des AMNOG, des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes, nicht nachweisen, des frühen Zusatznutzens. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mühlbauer. – Frau Kurucz.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi): Frau Atenhan wird einen Teil der Fragen beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Dr. Atenhan (Sanofi): Ich würde gerne auf die Evidenzlage eingehen. Wir haben schon einiges dazu gehört. Ich würde einfach gerne betonen, dass wir hier mit den Evidenzvorlagen für die PRIME-Studien die erste hochwertige Evidenz im Anwendungsgebiet vorgelegt haben, und das aus zwei 24-wöchigen RCTs. Wir haben schon gehört, dass für Phototherapie Evidenz vorliegt. Aber auch hier gilt, dass diese deutlich geringer einzustufen ist als die, die wir mit der PRIME-Studie vorgelegt haben. Das sind teilweise einzelne Fallserien, Fallberichte oder kleine RCTs, die insgesamt nicht über 300 Patienten, wie wir in der Metaanalyse zeigen konnten, darstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Ergänzungen dazu? – Keine. Frau Reuter, KBV.

Frau Reuter: Vielen Dank. – Bei der Prurigo nodularis handelt es sich um ein seltenes Krankheitsbild. Deswegen würden wir uns gern von den Klinikern bestätigen lassen, ob zwingend eine entzündliche Komponente vorliegt. Verstehen wir die Leitlinie zum chronischen Pruritus richtig, gelten die übergeordneten Empfehlungen zum chronischen Pruritus auch für die Prurigo nodularis?

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

Frau Prof. Dr. Dr. Ständer (DDG): Bei der chronischen Prurigo besteht immer eine Entzündung. Das ist ganz typisch. In der Histologie findet man immer eine Entzündung und auch eine Fibrose im Gewebe.

Die Frage zur Leitlinie ist berechtigt. Wir haben in der Leitlinie das Thema chronischer Pruritus behandelt. Wir haben dort alle Formen behandelt, zum Beispiel auch Pruritus bei Nierenerkrankung, aber eben auch die chronische Prurigo. Dort haben wir übergeordnete Empfehlungen, die man immer individuell, bezogen auf den Patienten, prüfen muss. Man kann nicht sagen: Alles gilt für alle. Deshalb haben wir die Tabellen für die einzelnen Indikationen angefügt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Beantwortet das Ihre Frage, Frau Reuter?

(Frau Reuter: Ja, vielen Dank!)

Danke schön. – Frau Kunz vom GKV-SV.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Ich habe noch ein paar Fragen zur TCS-Therapie. Zum einen würde uns interessieren, bei wie vielen Patienten die starken TCS in der Studie herunterdosiert wurden. Zum anderen hätten wir die Frage, ob man bei den 40 Prozent, die in der Studie keine TCS erhielten, davon ausgehen kann, dass bei all denen die instabile TCS-Therapie abgebrochen wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kunz. – Wer kann das für den pU beantworten? Oder kann das jemand von den Klinikern sagen? – Frau Kurucz.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi): Frau Atenhan hat dazu eine Antwort.

Frau Dr. Atenhan (Sanofi): Ich möchte zunächst auf den ersten Teil der Frage eingehen, wie viele Patienten die TCS herunterstufen mussten. Dazu liegen uns tatsächlich keine Daten vor. Wir wissen aber insgesamt, dass die Patienten stark vorbehandelt waren und dass stark wirksame TCS gerade der Klasse IV aufgrund von Nebenwirkungen nicht dauerhaft gegeben werden sollten.

Könnten Sie den zweiten Teil der Frage wiederholen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kunz, bitte.

Frau Dr. Kunz: 40 Prozent der Studienteilnehmer haben keine TCS erhalten. Kann man davon ausgehen, dass bei all denen die instabile TCS abgebrochen wurde, also ob die vorher auch eine TCS hatten, aber aufgrund der nicht stabilen Einstellung die Therapie abgebrochen wurde?

Frau Dr. Atenhan (Sanofi): Ein Einschlusskriterium war, dass die Patienten im Vorfeld auf TCS nicht angesprochen haben, auf mittelstark bis sehr stark wirksame TCS. Insofern ist davon auszugehen, dass bei diesen Patienten eine patientenindividuelle Entscheidung vor Studienbeginn war, die TCS-Therapie nicht weiterzuführen. Dennoch konnten die Patienten im Verlauf der Studie über die Eskalationstherapie TCS-Klasse III und IV erhalten, sofern das medizinisch notwendig war und vom Prüfarzt eingeleitet wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Atenhan. – Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – An das Letzte, was Sie gesagt haben, schließt sich eine weitere Frage an. Wir haben uns gefragt, ob es in der Praxis üblich ist, dass bei Patienten, bei denen die TCS vielleicht nicht ausreichend wirkt, sofort auf die nächsthöhere Wirkstärke eingegangen wird oder ob man zunächst die Frequenz erhöht, was in der Studie auch nicht erlaubt war. Diese Frage richtet sich eher an die Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr von Kiedrowski hat sich gemeldet.

Herr Dr. von Kiedrowski (DDG): Die Frequenz erhöhen bringt in aller Regel nichts. Wir empfehlen im Regelfall die Anwendung einmal täglich. Wenn ich eine verstärkte Wirkung haben will, gerade bei Prurigo – das hat Frau Professor Ständer schon angesprochen –, dann kann es ein Stück weit an der Tiefe der Entzündung liegen. Dann sind Okklusionsbehandlungen eine Eskalationsform. In der Regel wird man sowohl hinauf wie herunter versuchen, mit dem Patienten unterschiedliche Stärken anzuwenden. Einsteigen wird man ohnehin eher zweit- oder drittklassig. Dann hat man eine Option in der Eskalation nach oben, gegebenenfalls auch okklusiv. Das bedeutet aber auch, dass es praktikabel sein muss. Das hängt von der betroffenen Fläche, von der Anzahl der Knoten ab, weil eine Okklusion das Nebenwirkungsrisiko einer systemischen Wirkung hat. In der Praxis ist das ein Jonglieren. Aus meiner Sicht würde je nach Lokalisation eher die Okklusion eine Rolle spielen; denn so viele unterschiedliche Stärken haben wir gar nicht. Im Regelfall sind es Klasse III und Klasse IV. Wenn ich Glück habe, komme ich auf eine Klasse II oder in diesem Fall auf TCI. Tacrolimus hat ungefähr die Wirkstärke eines Klasse-II-Steroids. Man könnte das als Dauertherapie versuchen. Hier wäre eine Anwendung zweimal täglich im Label, aber nicht bei den Steroiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr von Kiedrowski. – Frau Kunz, zufriedenstellend beantwortet?

(Frau Dr. Kunz: Ja, vielen Dank!)

Frau Preukschat.

Frau Dr. Preukschat: Vielen Dank. – Ich wollte abschließend sagen, was für eine Studie wir uns für die Nutzenbewertung gewünscht hätten. Wir hätten uns eine Studie gewünscht, in der dem Studienarzt oder der Studienärztin vor Randomisierung alle Behandlungsoptionen gemäß Leitlinie inklusive Phototherapie zur Verfügung standen. Das heißt, vor Randomisierung hätte festgelegt werden sollen, für den Fall, dass der Patient in den Vergleichsarm kommt, welche diese Optionen und in welcher Dosierung die Patienten therapiert werden. In dem Design, das uns vorgelegt wurde, gab es zum einen das Verbot von Phototherapie, aber auch viele Einschränkungen hinsichtlich der TCS und hinsichtlich der topischen Basistherapie. Daher können wir nicht davon ausgehen, dass die Patienten im Vergleichsarm optimal therapiert waren. – Das abschließend von meiner Seite. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Herr Professor Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich kann Frau Preukschat nur zustimmen. Das ist auch die Argumentation der AkdÄ. Wir sehen die Vergleichstherapie nicht als ausgeschöpft an. Wir haben den Zusatznutzen gegenüber der existierenden und aktuell präsenten Vergleichstherapie zu bewerten und über ihn zu urteilen. Insbesondere möchte ich an die Sätze vor einigen Minuten zur Entzündungskomponente erinnern und aus der Leitlinie selbst zitieren: Die Phototherapie hat eine Wirksamkeit gerade bei entzündlichen Prozessen. Es ist eine Reduktion von Interleukin 31 gezeigt worden, Expression kutaner Rezeptoren wird verringert. TRPV1 wird moduliert. Das heißt, wir haben hier sogar pathomechanistische oder pharmakomechanische Anhaltspunkte für eine echte Wirksamkeit. Ich möchte dem Kollegen gar nicht widersprechen, dass das insbesondere in der niedergelassenen Praxis keine große Rolle mehr spielt. Das rechtfertigt aber nicht, das als einen Bestandteil der Standardtherapie per Protokoll auszuschließen. Das ist das Entscheidende.

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

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Ich kann es einfach nicht so stehen lassen. Wir wissen natürlich alle aus der Photoimmunologie seit 30 Jahren, dass UV-Therapie einen Effekt auf eine kutane Entzündung hat. Die Frage ist: Ist es hinreichend in der Wirkstärke, in der Umsetzung, sodass es in praxi gemacht wird? Es sind nicht nur Gründe in der Niederlassung, keine UV-Lampen mehr zu haben. In den meisten Fällen ist es vielmehr eine medizinische Entscheidung, das nicht zu machen. Ich selbst bin versorgender Dermatologe an der Uniklinik. Wir haben eine Phototherapieeinrichtung. Ich habe in den letzten zwei, drei Jahren nicht einen einzigen Patienten mit einer chronischen Prurigo mit Phototherapie behandelt. Insofern ist es nicht die fehlende Verfügbarkeit, sondern es ist so, dass es häufig nicht hinreichend wäre, dass wir im Off Label Use eine Systemtherapie machen. Ich lasse einfach nicht gelten, dass die Phototherapie als Standard geführt wird.

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

Frau Dr. Kurucz (Sanofi): Frau Atenhan hat noch Ergänzungen anzufügen.

Frau Dr. Atenhan (Sanofi): Ich möchte gerne auf die Einschränkungen in den Studien, die von Frau Preukschat angesprochen wurden, hinweisen. Wir sehen in dem Einsatz von TCS und den Emollienzien keine Einschränkung hinsichtlich einer patientenindividuellen Therapie. TCS stand in allen Stärken während der Studie zur Verfügung. Ob eine dauerhafte Therapie während der Studie durchgeführt wurde, war eine Entscheidung vor Beginn der Studie. TCS der Stärken III und IV konnten jederzeit vom Prüfarzt, wenn medizinisch notwendig, eingesetzt werden. Auch Emollienzien konnten eingesetzt werden. Die Patienten waren um-

fänglich vorbehandelt, sowohl mit topischen Therapien, Steroiden und auch Emollienzien, als auch mit Systemtherapeutika, die Off Label eingesetzt wurden. Man kann davon ausgehen, dass die Patienten bereits vor der Studie ein für sie optimal eingestelltes Emollienz erhielten und das in der Studie entsprechend fortgeführt wurde.

Vorhin wurde schon erwähnt, dass gerade die Emollienzien einen großen Stellenwert haben und den Grundstein der Therapie bilden. Insofern war vorgesehen, dass die Patienten diese Emollienzien über den gesamten Studienzeitraum beibehielten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt haben wir Frau Preukschat hinreichend provoziert. Frau Preukschat, zur Gegenrede.

Frau Dr. Preukschat: Ich halte mich kurz, aber einen Satz doch noch zu dem Argument, dass die Patienten alles bekommen konnten, auch die höher dosierten TCS im Rahmen der Notfalltherapie möglich waren. Eine Notfalltherapie ist überhaupt nicht das, was wir uns als eine adäquate Therapieoptimierung zu Studienbeginn vorstellen. Eine Notfalltherapie in einer doppelblinden Studie stellt eine erhebliche Hemmschwelle dar. Es wird im Protokoll prädefiniert, dass bei Einsatz dieser Notfalltherapie die Patienten als Nonresponder in die Analysen eingehen. Es findet sich die Formulierung im Studienprotokoll, dass die bei unerträglichen Symptomen gegeben werden sollen. Wie schon in der vorherigen Anhörung ausgeführt: Eine Notfalltherapie ist aus unserer Sicht alles andere als eine adäquate BSC oder patientenindividuelle Therapie. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Frau Reuter von der KBV, bitte schön.

Frau Reuter: Vielen Dank. – Es wurde schon einiges zu den topischen Kortikosteroiden gesagt. Ich würde konkret bei den Klinikern nachfragen, wie hoch der Anteil an Patienten im Anwendungsgebiet etwa ist, der mit starken oder sehr starken topischen Kortikosteroiden behandelt wird. Was würde man tun, wenn die topischen Kortikosteroide fehlgeschlagen sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer von den Klinikern möchte das beantworten? – Kann man das greifen? – Herr von Kiedrowski.

Herr Dr. von Kiedrowski (DDG): In der Zeit vor einer zugelassenen Systemtherapie hat man im Endeffekt keine Option gehabt. Sie konnten Topische geben. In aller Regel war es trotzdem für viele von der Fläche oder von der Wirkung her nicht ausreichend. Dann gab es in der Niederlassung nichts. Ich glaube, es gibt ab und an Versuche, aber auch nur für kleine Flächen, dass Sie ein Steroid intraläsional geben, auf besonders hartnäckige. Aber es ist nichts für den Routinepatienten, der mit 40, 50, 60 Knoten vor Ihnen sitzt und kratzt. Insofern ist das ganz schwierig für die Kolleginnen und Kollegen in der Praxis. Sie haben diesen Patienten eigentlich nichts anbieten können.

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

Frau Prof. Dr. Dr. Ständer (DDG): Was es so schwierig macht, diese Frage zu beantworten, ist, dass die Patienten die Erkrankung über Jahre und Jahrzehnte haben und dass sie natürlich innerhalb dieses Zeitraums alle verfügbaren Therapien, gerade TCS, bekommen. Gerade in der Niederlassung. Das ist eine Standardtherapie, die man auf jeden Fall ausprobiert. Unsere Erfahrung ist, dass das sehr wenig bringt.

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

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Im Einklang mit dem, was Herr von Kiedrowski eben sagte, ist es tatsächlich so, dass die Patienten, die in der Niederlassung schlecht führbar sind, in die Klinik überwiesen werden – die sieht Frau Professor Ständer, die sehen wir auch –, überwiesen durch die niedergelassenen Kollegen. Wir setzen nicht fortgesetzt topische Steroide ein, sondern nehmen die Patienten entweder stationär auf oder machen bisher – das hatte ich schon gesagt – die Off Label immunsuppressive Therapie, mit Ciclosporin, mit Mycopheno-

latmorfetil, manche noch mit stärker immunsuppressiven Substanzen. Diese echte Lücke ist bis dato da gewesen. Sie wird jetzt nicht mehr im Off Label Use, sondern im On Label Use gefüllt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Der pharmazeutische Unternehmer, Frau Kurucz.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi): Frau Atenhan würde gerne das Thema Notfalltherapie aufgreifen.

Frau Dr. Atenhan (Sanofi): Ich würde gerne auf den Aspekt der Notfalltherapie eingehen, ob das eine adäquate Umsetzung von BSC ist oder nicht. Es war tatsächlich den Ärzten jeweils möglich, eine Notfalltherapie einzusetzen, sobald es medizinisch notwendig war. Der unerträgliche Juckreiz war ein Beispiel. Aber wann immer ein Arzt den Eindruck hatte, der Patient benötigt eine Notfalltherapie, konnte diese entsprechend eingeleitet werden.

Zudem flossen alle Patienten in die Auswertung ein, teilweise auch als Responder, wenn sie eine Notfalltherapie erhielten. Das war eine nachträgliche Änderung bei den Auswertungen sowohl im Dossier als auch bei der EMA. Das heißt, es wurden keine Patienten, die eine Notfalltherapie erhielten, direkt als Nonresponder ausgewertet. Wie ich vorhin schon gesagt habe, müssen wir wirklich beachten, dass es umfänglich vorbehandelte Patienten sind, die schon auf einem TCS der Höchststärken III bis IV nicht angesprochen haben. Insofern sollte auch berücksichtigt werden, dass die Patienten entsprechend TCS-refraktär waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Preukschat, wir nehmen das jetzt zur Kenntnis. Wir diskutieren nicht erneut über die Frage, was der Unterschied zwischen regelhafter und Notfalltherapie ist, jenseits der Limitationen, die damit verbunden sind. – Sie melden sich erneut, bitte schön, Frau Preukschat.

Frau Dr. Preukschat: Es war eine nachträgliche Protokolländerung. Es war per se vorgesehen – so wurden die Studienärzte zu diesem Zeitpunkt informiert –, dass die Patienten mit Notfalltherapie als Nonresponder in die Analysen eingehen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Für mich ist der entscheidende Punkt: Eine Notfalltherapie ist keine regelhafte Therapieoption, die im Studienprotokoll vorgesehen ist, sondern bestimmten Limitationen unterliegt. Das werden wir zu diskutieren haben. Jetzt darf der pharmazeutische Unternehmer, Frau Kurucz, zusammenfassen.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi): Vielen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren, haben Sie vielen Dank für die inhaltlich sehr interessante Diskussion zur Prurigo nodularis. Ich denke, es besteht kein Zweifel darüber, dass bei dieser Erkrankung ein ganz erheblicher bisher ungedeckter therapeutischer Bedarf für eine hochwirksame, sichere und zielgerichtete Therapie besteht. Denn die bisher verfügbaren Therapieversuche ergaben für den Großteil der Patienten kein dauerhaft zufriedenstellendes Therapieergebnis. Dupilumab ist die erste Systemtherapie und das erste spezifisch zugelassene Arzneimittel in dieser Indikation. Zudem liegt mit den zwei Phase-III-RCTs PRIME und PRIME2 erstmals hochwertige Evidenz im Anwendungsgebiet vor. Dupilumab kann die Symptomatik der Prurigo nodularis, besonders den quälenden Pruritus, und die Prurigo-nodularis-Läsionen deutlich reduzieren und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten verbessern. Der Vorteil von Dupilumab gegenüber der bestmöglichen Begleittherapie ist erheblich, und das bei bekanntem gutem Sicherheitsprofil. Die etwaigen unterschiedlichen Interpretationen bezüglich der Studiendesigns oder der Umsetzung der zVT stellen diese Ergebnisse nicht in Zweifel.

Ich bedanke mich für Ihr Interesse, Ihre Aufmerksamkeit, und wünsche Ihnen noch einen schönen Tag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben, danke auch an die Kliniker für die wirklich erhellenden und zielführenden Beantwortungen der an sie gestellten Fragen! Wir werden das berücksichtigen und diskutieren, was heute besprochen worden ist.

Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 12:39 Uhr