Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Mepolizumab (COPD

Vom 3. September 2026

Inhalt

A. Beschluss und Tragende Gründe; Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 3

B. Bewertungsverfahren ... 4

1. Bewertungsgrundlagen ... 4

2. Bewertungsentscheidung ... 4

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 4

2.2 Nutzenbewertung ... 4

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 5

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 6

2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 10

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 11

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung ... 11

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ... 13

5.1 Stellungnahme: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG ... 13

5.2 Stellungnahme: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG ... 38

5.3 Stellungnahme: Deutsche Atemwegsliga e.V. ... 43

5.4 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) ... 47

5.5 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ... 52

5.6 Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH ... 66

5.7 Stellungnahme: AstraZeneca GmbH ... 72

5.8 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ... 79

D. Anlagen 83
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 83
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie..... 95

A. Beschluss und Tragende Gründe; Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe zum Beschluss sind gesondert dokumentiert und auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht.

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mepolizumab (Neues Anwendungsgebiet: COPD) - Gemeinsamer Bundesausschuss

Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 05.10.2026 B2

(https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 3. März 2026 ein Dossier zum Wirkstoff Mepolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Juni 2026 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mepolizumab (Neues Anwendungsgebiet: COPD)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Mepolizumab
- **Handelsname:** Nucala
- **Therapeutisches Gebiet:** Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) (Krankheiten des Atmungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
- **Vorgangsnummer:** 2026-03-15-D-1294

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.03.2026
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.06.2026
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.07.2026
- **Beschlussfassung:** Anfang September 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers:

Modul 1
(PDF 570,39 kB)

Modul 2
(PDF 759,51 kB)

Modul 3
(PDF 1,86 MB)

Modul 4
(PDF 5,83 MB)

Anhang 4-K zu Modul 4
(PDF 3,88 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(PDF 5,61 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Mepolizumab (Nucala)

Nucala ist angezeigt als zusätzliche Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem inhalativen Kortikosteroid (ICS), einem langwirksamen Beta2-Agonisten (LABA) und einem langwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) unzureichend kontrolliert ist (siehe Abschnitt 5.1).

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit unkontrollierter COPD mit einem ICS, einem LABA und einem LAMA, die durch erhöhte Blut-Eosinophile gekennzeichnet ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mepolizumab als zusätzliche Erhaltungstherapie:
Individualisierte Therapie unter Auswahl von:

- LABA und LAMA und ICS und Dupilumab
- LABA und LAMA und ICS und Roflumilast

Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Eosinophilenanzahl und dem FEV1-Wert getroffen.

Stand der Information: März 2025

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.06.2026 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG
(PDF 471,69 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren
(PDF 163,36 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.07.2026
- Mündliche Anhörung: 27.07.2026

Bitte melden Sie sich bis zum 20.07.2026 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(WORD 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.07.2026** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Mepolizumab - 2026-03-15-D-1294*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 27.07.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.07.2026 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang September 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.02.2016 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.10.2018 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.12.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.12.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.12.2021 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | **als RSS-Feed** (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27. Juli 2026 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA

Wirkstoff Mepolizumab

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]**

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

[1]Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	06.07.2026
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	01.07.2026
Deutsche Atemwegsliga e.V.	01.07.2026
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)	03.07.2026
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	06.07.2026
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	06.07.2026
AstraZeneca GmbH	06.07.2026
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.07.2026

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Frau Plesnila-Frank	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Westermayer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Claussen	Ja		Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Wagner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Herr Cöster	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Vucenovic	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Atemwegsliga e.V.						
Herr Dr. Kardos	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)						
Herr Prof. Dr. Koczulla	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Herr Dr. Zeeuw	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Herr Prof. Dr. Mühlbauer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Andermann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Frau Dr. Kurucz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Möcker	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
AstraZeneca GmbH						
Herr von Born	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Herr Ritter	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Herden	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	06.07.2026
Stellungnahme zu	Mepolizumab // Nucala
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 15. Juni 2026 ist im Rahmen der Bewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Mepolizumab (Nucala®) veröffentlicht worden ([1]Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2026). Mepolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen Interleukin-5 (IL-5), der bereits zur Behandlung von schwerem eosinophilem Asthma, chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) und Hypereosinophilie Syndrom (HES) zugelassen ist. Im Rahmen einer Indikationserweiterung ist Mepolizumab nun auch als zusätzliche Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) zugelassen, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem inhalativen Kortikosteroid (ICS), einem langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) und einem langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) unzureichend kontrolliert ist ([2]European Medicines Agency, 2026). **Hoher ungedeckter medizinischer Bedarf** Die COPD ist eine chronische, in der Regel progrediente Atemwegs- und Lungenerkrankung, die weltweit zu den führenden Todesursachen zählt ([3]Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2025). Nach	Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

aktuellen Daten der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Global Burden of Disease Study 2023 ist die COPD die dritthäufigste Todesursache weltweit mit etwa 3,4 Millionen Todesfällen im Jahr 2023, was ca. 6 % aller globalen Todesfälle entspricht ([4]World Health Organization, 2026). Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch belastende Symptome wie chronische Dyspnoe, Husten und Auswurf, die zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität führen ([3]Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2025;[5]Miravitlles and Ribera, 2017;[6]Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, 2026). Besonders schwerwiegend sind akute Exazerbationen, die mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität einhergehen ([6]Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, 2026;[7]Waeijen-Smit, et al., 2024). Eine Metaanalyse basierend auf individuellen Patientendaten von 65.945 Patienten zeigte, dass nach einer schweren Exazerbation mit Krankenhausaufenthalt die Krankenhausmortalität bei 6,2 % liegt, die 1-Jahres-Mortalität nach Entlassung bei 12,2 %, und etwa 38 % der Patienten innerhalb eines Jahres erneut hospitalisiert werden müssen ([7]Waeijen-Smit, et al., 2024). Die S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) bestätigt, dass ca. 20 % der Patienten innerhalb von 30 Tagen nach einer Exazerbation erneut stationär aufgenommen werden ([6]Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, 2026). Die primären Therapieziele bei COPD umfassen die Reduktion von Symptomen, die Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie die Prävention von Exazerbationen und die Reduktion der Mortalität ([3]Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2025;[5]Miravitlles and Ribera, 2017;[6]Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, 2026). Mepolizumab adressiert diese Ziele, indem es durch Hemmung der Typ-2-Inflammation Exazerbationen und Hospitalisierungen reduziert und somit die Krankheitslast deutlich verringert ([8]GlaxoSmithKline, 2026).	

Limitierte Therapieoptionen nach Versagen der Dreifachtherapie Für Patienten, die trotz optimaler inhalativer Dreifachtherapie (ICS/LABA/LAMA) weiterhin Exazerbationen erleiden, stehen nur wenige weitere wirksame Therapieoptionen zur Verfügung: die Biologika Dupilumab und Mepolizumab, sowie der Phosphodiesterase (PDE)-4-Hemmer Roflumilast ([6]Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, 2026). Roflumilast spielt in der Versorgungsrealität jedoch eine untergeordnete Rolle: Die Zulassung ist auf Patienten mit Forciertem Exspiratorischem Volumen (FEV_1) < 50 % des Sollwertes, chronischer Bronchitis und häufigen Exazerbationen beschränkt ([6]Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, 2026), und erhebliche Verträglichkeitsprobleme einschließlich psychiatrischer Komplikationen und hoher Therapieabbruchraten limitieren den klinischen Einsatz ([6]Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, 2026;[9]Huang, et al., 2025;[10]Salvesen, et al., 2018). Der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) hat im Rahmen des Beratungsgesprächs zu Mepolizumab (Vorgangsnummer 2024-B-325) anerkannt, dass aufgrund der Einschränkungen der Zulassung von Roflumilast nur ein geringer Anteil der Patienten im Anwendungsgebiet für eine Therapie mit Roflumilast infrage kommt ([11]Gemeinsamer Bundesausschuss, 2025). GSK sieht Roflumilast nach dem Markteintritt der Biologika als keine relevante Therapieoption für diese Patienten mehr an und stellt Roflumilast als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) infrage (siehe hierzu auch S. 10–13). **Mepolizumab adressiert den therapeutischen Bedarf** Mepolizumab bietet für Patienten mit eosinophiler COPD (Bluteosinophilen ≥ 300 Zellen/µl) eine wirksame und gut verträgliche Therapieoption, die mehrere patientenrelevante Vorteile aufweist: In der Phase-3-Studie MATINEE führte Mepolizumab zu einer signifikanten Reduktion der annualisierten Rate moderater oder schwerer Exazerbationen im Vergleich zu Placebo (0,80 vs. 1,01 Ereignisse/Jahr;	

Rate Ratio [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,79 [0,66; 0,94]; p = 0,01) ([12]Sciurba, et al., 2025). Die Zeit bis zur ersten Exazerbation war unter Mepolizumab signifikant verlängert (Median 419 vs. 321 Tage; Hazard Ratio (HR) 0,77; p = 0,009) ([12]Sciurba, et al., 2025). Besonders relevant ist die Reduktion der Exazerbationen mit Notaufnahme-Besuch oder Hospitalisierung um 35 % (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,65 [0,43; 0,96]) ([12]Sciurba, et al., 2025). Die Bedeutung von Mepolizumab als relevante Therapieoption wird durch die Aufnahme in aktuelle nationale und internationale Leitlinien unterstrichen. Der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)-Report 2026 empfiehlt Mepolizumab für Patienten mit Bluteosinophilen ≥ 300 Zellen/µl, die trotz Dreifachtherapie weiterhin Exazerbationen erleiden ([3]Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2025). Die S2k-Leitlinie der DGP (Februar 2026) spricht ebenfalls eine Empfehlung für Mepolizumab bei dieser Patientengruppe aus ([6]Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, 2026). Die Verträglichkeit von Mepolizumab wurde über einen Zeitraum von bis zu 10 Jahren bei Patienten mit schwerem Asthma nachgewiesen ([13]Pavord, et al., 2024). In dieser Langzeitstudie traten bei nur 7 % der Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, und es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert ([13]Pavord, et al., 2024). Die Mehrheit der Patienten zeigte ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil über den gesamten Studienzeitraum ([13]Pavord, et al., 2024). Dieses etablierte Sicherheitsprofil grenzt Mepolizumab deutlich von Roflumilast ab. Im Gegensatz zu Dupilumab, das alle zwei Wochen verabreicht werden muss, erfolgt die subkutane Injektion von Mepolizumab nur alle vier Wochen ([12]Sciurba, et al., 2025;[14]European Commission, 2024). Dies kann insbesondere bei einer Langzeittherapie die Therapieadhärenz verbessern und die Belastung für die Patienten reduzieren.	

Angesichts dieser klinischen Evidenz und des therapeutischen Stellenwerts von Mepolizumab möchte GlaxoSmithKline (GSK) sich bezüglich der am 15. Juni 2026 veröffentlichten Nutzenbewertung zu folgenden Punkten äußern: 1. Bestimmung der zVT: Die optimierte Dreifachtherapie (LAMA + LABA + ICS) plus Placebo stellt zum Zeitpunkt der Studiendurchführung die einzig verfügbare zVT für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Mepolizumab dar und wurde in den Studien umgesetzt. Zum Zeitpunkt der Bewertung ist die zVT durch die zwischenzeitliche Veränderung der Therapielandschaft maßgeblich von Dupilumab geprägt, während Roflumilast im klinischen Alltag mit abnehmender Relevanz eine untergeordnete Rolle spielt. 2. Transparente Vorlage des indirekten Vergleichs: GSK hatte in Modul 5 bereits alle Unterlagen zum MAIC (Studienprotokoll, Studienbericht, publizierter Abstract) eingereicht und in Modul 4 explizit darauf verwiesen. 3. Benennung von Dupilumab als möglichem Kombinationspartner.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.I.9-S.I.10 Z.12-28 und Z.4-5	Anmerkung: *„Durch die Überprüfung der Informationsbeschaffung wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab als zusätzliche Erhaltungstherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.* *Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers dennoch die im Anwendungsgebiet durchgeführten Studien METREX (MEA117106) und METREO (MEA117113) sowie MATINEE (208657) vor. In diesen 3 doppelblinden RCTs wurde Mepolizumab als zusätzliche Erhaltungstherapie gegenüber Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert war, verglichen. Der pU legt in Modul 4 A jeweils Auswertungen zu denjenigen Patientinnen und Patienten vor, die entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut (≥ 300 Zellen/µl) zum Zeitpunkt des Screenings aufwiesen. Der pU zieht diese Auswertungen nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran, sondern stellt die Ergebnisse lediglich ergänzend dar. Die Behandlung mit Placebo als zusätzliche*	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erhaltungstherapie im jeweiligen Vergleichsarm der 3 RCTs entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die Studien sind somit – analog zur Einschätzung des pU – nicht für die Nutzenbewertung geeignet. *Insgesamt liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich von Mepolizumab mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor."* **Position GSK:** Die vorgelegten Studien zeigen keinen direkten Vergleich mit der zVT – Dupilumab oder Roflumilast zusätzlich zur Dreifachtherapie. Dies ist nicht auf Mängel im Studiendesign zurückzuführen, sondern spiegelt die medizinische und regulatorische Realität zum Zeitpunkt der Studiendurchführung wider. Die Studien METREX und METREO wurden im Jahr 2017 abgeschlossen, die Studie MATINEE wurde von Oktober 2019 bis August 2024 durchgeführt ([15]GlaxoSmithKline, 2024), während die für Dupilumab zulassungsbegründenden Studien BOREAS von April 2019 bis Mai 2023 ([16]ClinicalTrials.gov, 2019) und NOTUS von Juli 2020 bis Mai 2024 durchgeführt wurden ([17]ClinicalTrials.gov, 2020). Dupilumab erhielt die Zulassung der Europäischen	Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V" dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Vorliegend wurde die Leitlinie „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)" aus dem Jahr 2024 identifiziert. Für COPD-Patientinnen und Patienten, die trotz einer Therapie mit einem langwirksamen Beta2-Agonisten (LABA), einem langwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) und einem

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

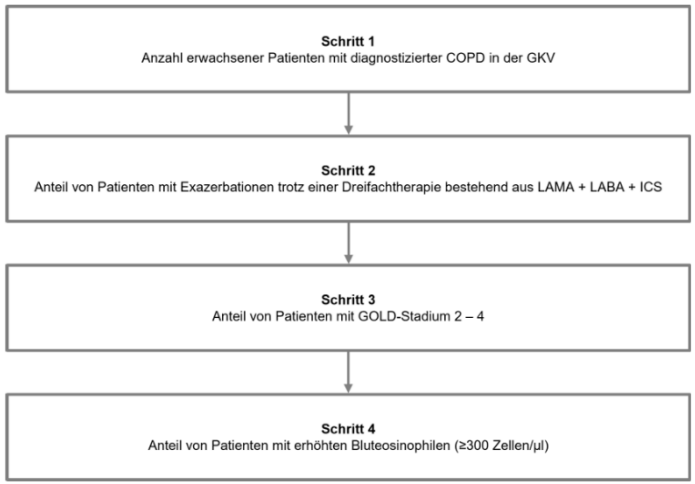
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Arzneimittel-Agentur (EMA) für die COPD-Indikation im Juni 2024 ([14]European Commission, 2024). **Roflumilast: Untergeordnete Rolle in der klinischen Versorgungsrealität** Roflumilast als Teil der durch den G-BA festgelegten zVT, spielt in der klinischen Versorgungsrealität nur eine untergeordnete Rolle. Dies ist auf mehrere Faktoren zurückzuführen, u.a. die erhebliche Begrenzung der Patientenpopulation durch die eingeschränkte Zulassung (FEV_1 < 50 % des Sollwertes, chronische Bronchitis, häufige Exazerbationen) ([6]Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, 2026;[18]AstraZeneca, 2023). Die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) betont, dass die zugrundeliegende Evidenzqualität für Roflumilast als gering eingeschätzt wird – insbesondere konnten keine Studien identifiziert werden, die eine klare Aussage zur Wirksamkeit von Roflumilast speziell als Add-on zu einer Dreifachtherapie ermöglichen ([19]Bundesärztekammer, 2021). Die GOLD-Leitlinie spricht nur eine schwache Empfehlung (*„may be considered")* für Roflumilast als Add-on zur Dreifachtherapie aus ([20]Gemeinsamer Bundesausschuss,	inhalativen Kortikosteroid (ICS) weiterhin Exazerbationen aufweisen, kann gemäß der GOLD-Leitlinie die zusätzliche Gabe von Dupilumab (bei Eosinophilen ≥ 300 Zellen/µl und Symptomen einer chronischen Bronchitis) oder die zusätzliche Gabe von Roflumilast (bei einem FEV1 Wert < 50 % und Symptomen einer chronischen Bronchitis) in Betracht gezogen werden. Die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) COPD aus dem Jahr 2021 führt aus, dass die Gabe von Roflumilast bei Patientinnen und Patienten mit COPD, die trotz Therapie mit LABA, LAMA und ICS weiterhin Exazerbationen aufweisen, möglich sei, sofern sie dem „chronische Bronchitis"-Phänotyp zuzuordnen sind und eine FEV1 < 50 % haben. Die AkdÄ verweist in ihrer schriftlichen Beteiligung ebenfalls darauf, dass bei Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, die unter optimierter Therapie häufiger exazerbieren und dem bronchitischen Phänotyp zuzuordnen sind, sowie einen FEV1-Wert von < 50 % haben, der Phosphodiesterase-4(PDE4)-Inhibitor Roflumilast eine weitere medikamentöse Therapieoption darstelle. Zudem sei Dupilumab als Add-On-Erhaltungstherapie für Patientinnen und Patienten mit COPD, die eine erhöhte Bluteosinophilie aufweisen, zugelassen. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird daher eine individualisierte Therapie unter Auswahl von LABA, LAMA, ICS und Dupilumab sowie LABA, LAMA, ICS und Roflumilast als zweckmäßige Vergleichstherapie für Mepolizumab als zusätzliche

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	2025). Auch die Empfehlung für Roflumilast in der aktuellen S2k-Leitlinie der DGP (Stand 2026) wurde mit dem letzten Update abgeschwächt und erreichte keinen Konsens mehr, sondern nur eine mehrheitliche Zustimmung ([6]Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, 2026). Patienten leiden häufig unter erheblichen Nebenwirkungen, darunter Gewichtsverlust, gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen, Schlafstörungen sowie psychische Störungen einschließlich Depressionen und suizidaler Gedanken ([18]AstraZeneca, 2023;[21]Jafari Andarian, et al., 2016). Aktuelle Pharmakovigilanz-Analysen basierend auf der FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)-Datenbank bestätigen ein signifikant erhöhtes Risiko für Suizidgedanken (Reporting Odds Ratio (ROR) = 8,27) und Schlaflosigkeit (ROR = 6,71) wobei 72 % der unerwünschten Ereignisse innerhalb der ersten 30 Tage nach Therapiebeginn auftreten ([9]Huang, et al., 2025). Angesichts der bei fortgeschrittener COPD häufig auftretenden pulmonalen Kachexie ist der Gewichtsverlust von besonderer Bedeutung – entsprechend werden untergewichtige Patienten in der klinischen Praxis nicht mit Roflumilast behandelt ([3]Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2025;[18]AstraZeneca, 2023). Mehrere Studien dokumentieren Abbruchraten von 27,9 % bis 67 % innerhalb des	Erhaltungstherapie bestimmt. Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht. Für die Therapieentscheidung sind unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz insbesondere die Eosinophilenanzahl und der FEV1-Wert zu berücksichtigen.

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ersten Jahres ([10]Salvesen, et al., 2018;[22]Lee and Song, 2024;[23]Muñoz-Esquerre, et al., 2015;[24]Joo, et al., 2018). Diese untergeordnete Rolle spiegelt sich konsistent in allen klinischen Studienprogrammen wider. Obwohl Roflumilast als Begleitmedikation in den Mepolizumab-Studien ausdrücklich erlaubt war, wurden PDE4-Inhibitoren während der Studienbehandlung nur von etwa < 1 % der Patienten in MATINEE ([15]GlaxoSmithKline, 2024), < 1 % in METREO ([25]GlaxoSmithKline, 2017) und 6 % in METREX ([26]GlaxoSmithKline, 2017) durch die Prüfärzte eingesetzt. In den Dupilumab-Studien BOREAS und NOTUS war die PDE-4-Inhibitor-Anwendung mit 1,2 % bzw. 0,7 % vergleichbar gering ([20]Gemeinsamer Bundesausschuss, 2025). Diese studienübergreifend konsistent niedrigen Anwendungsraten decken sich mit der in Modul 3 des Dossiers hergeleiteten Einschätzung (siehe Abbildung 1), wonach in der Versorgungsrealität nur sehr wenige Patienten (< 10 Patienten) mit Roflumilast behandelt werden. Mit der Einführung von Mepolizumab und Dupilumab als weitere Therapieoption, die für nahezu alle Patienten gegenüber Roflumilast vorzuziehen ist, wird Roflumilast zukünftig	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eine noch geringere Rolle in der Versorgung spielen ([27]GlaxoSmithKline, 2026).  Abbildung 1: Schematische Darstellung der Herleitung der Zielpopulation von Mepolizumab [Quelle: ([27]GlaxoSmithKline, 2026)] Unbenommen der Tatsache, dass die Studien aufgrund der zu Beginn des Abschnitts dargestellten Gründe keinen direkten Vergleich von Mepolizumab zur zVT ermöglichen, sieht GSK die vorgelegten	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studien als wertvolle Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Mepolizumab als Add-on zur Dreifachtherapie an.	
S.I.9-S.I.10 Z.29-33 und Z.1-3	Anmerkung: *„Zusätzlich gibt der pU in Modul 4 A, Abschnitt 4.4 an, einen indirekten Vergleich von Mepolizumab mit Dupilumab auf Grundlage der Daten aus den Studien METREX, METREO und MATINEE und publizierten Daten der Studien BOREAS [4] und NOTUS [5] über den Brückenkomparator Placebo + LAMA + LABA + ICS ergänzend zu präsentieren. Der pU stellt diesen indirekten Vergleich in Modul 4 A jedoch nicht dar und zieht ihn auch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran, sondern verweist nur auf ein Konferenzabstract sowie unveröffentlichte Dokumente in Modul 5. Eine Bewertung des indirekten Vergleichs erfolgte daher nicht.“* **Position GSK:** GSK hat im Vorfeld des AMNOG-Verfahrens einen Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) zwischen Mepolizumab und Dupilumab in der Indikation COPD durchgeführt. Grundlage dieses Vergleichs sind die zulassungsbegründenden Studien beider Wirkstoffe: für Mepolizumab die Studien METREX, METREO und MATINEE, für Dupilumab die Studien BOREAS und NOTUS. Diese Studien untersuchten jeweils den Wirkstoff als zusätzliche Erhaltungstherapie zu einer inhalativen	Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert ist, liegen keine direkt vergleichenden Studien von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier nur ergänzend Auswertungen der Zulassungsstudien METREX, METREO und

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hintergrundtherapie im Vergleich zu Placebo und wurden auch im jeweiligen AMNOG-Verfahren dargestellt ([27]GlaxoSmithKline, 2026;[28]Sanofi Aventis, 2024). Der Vergleichsarm mit Placebo plus inhalativer Hintergrundtherapie diente als Brückenkomparator für den indirekten Vergleich nach Bucher. GSK ist sich bewusst, dass die durchgeführten MAIC-Analysen aus methodischer Sicht nicht den Anforderungen des IQWiG/G-BA entsprechen. Die beiden Hauptgründe hierfür sind: 1. Für Dupilumab liegen nur die aggregierten Daten aus Publikationen und dem AMNOG Dossier vor, der G-BA verlangt aber explizit individuelle Patientendaten für MAIC. 2. Die nicht nach IQWiG-Vorgaben durchgeführte Confounder-Identifizierung und daraus folgend die nicht ausreichend adjustierten Auswertungen. Weiter umfassen die Analysen keine Auswertungen zu Sicherheitsparametern (z.B. unerwünschte Ereignisse). Vor diesem Hintergrund hat GSK bewusst auf eine ausführliche Darstellung in Modul 4 verzichtet, da diese nach den etablierten Vorgaben keine ausreichende Evidenz für die formale Ableitung des Zusatznutzens liefern würde. Gleichwohl hat GSK alle zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen benötigten Unterlagen in Modul 5 eingereicht. In	MATINEE zu denjenigen Patientinnen und Patienten dar, die entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut (≥ 300 Zellen/µl) zum Zeitpunkt des Screenings aufwiesen. Bei den drei Studien handelt es sich um doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studien zum Vergleich von Mepolizumab als zusätzliche Erhaltungstherapie gegenüber Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert war. Die Behandlung mit Placebo als zusätzliche Erhaltungstherapie im jeweiligen Vergleichsarm der drei RCTs entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zusätzlich gibt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier an, einen indirekten Vergleich von Mepolizumab mit Dupilumab auf Grundlage der Daten aus den Studien METREX, METREO und MATINEE sowie publizierten Daten der Studien BOREAS und NOTUS über den Brückenkomparator Placebo + LAMA + LABA + ICS ergänzend darzustellen. Da der pharmazeutische Unternehmer diesen indirekten Vergleich jedoch nicht in Modul 4 des Dossiers darstellt, erfolgt keine Bewertung der Eignung für die Nutzenbewertung. In der Gesamtschau liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten, die einen Vergleich von Mepolizumab

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Modul 4, Abschnitt 4.4.2 wurde explizit auf diese MAIC-Analysen hingewiesen und die entsprechenden Studiendokumente (Studienprotokoll und Studienbericht) wurden zusammen mit einem veröffentlichten Abstract referenziert ([29]Bourbeau, et al., 2025;[30]GlaxoSmithKline, 2024;[31]GlaxoSmithKline, 2025). Diese Referenzen liegen im entsprechenden Ordner des Modul 5 vollständig vor. Darüber hinaus hat GSK auf Anfrage des IQWiG der Verwendung dieser Daten nicht widersprochen, sodass zur Bewertung vollständiger Zugriff auf alle relevanten Dokumente sowie die explizite Erlaubnis zur Verwendung und Veröffentlichung dieser Daten in der Nutzenbewertung gewährleistet war. Es ist zudem anzumerken, dass das IQWiG in der am 15. Juni 2026 veröffentlichten Nutzenbewertung (Projekt: A26-25) selbst zu dem Schluss kam, dass keine relevanten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab im Vergleich zur zVT identifiziert werden konnten. Das IQWiG verwies dabei auf keinen der verfügbaren indirekten Vergleiche zwischen Dupilumab und Mepolizumab in der COPD. Diese Einschätzung des IQWiG bestätigt die methodische Einordnung von GSK, dass der MAIC für die formale Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden kann.	gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben, vor. Der Zusatznutzen von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ungeachtet der methodischen Limitationen liefert der durchgeführte MAIC bei Fehlen eines direkten Vergleichs unterstützende Evidenz für einen Vergleich von Mepolizumab und Dupilumab. Im Folgenden werden daher zur Transparenz die Methodik und Ergebnisse dieser MAIC zur Ergänzung der Evidenzbasis dargestellt. **Methodik:** Ziel der MAIC war der Vergleich der Wirksamkeit von Mepolizumab mit Dupilumab hinsichtlich der Reduktion von COPD-Exazerbationen und der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) bei erwachsenen Patienten mit COPD und Typ-2-Inflammation. Für Mepolizumab wurden individuelle Patientendaten (IPD) aus den Studien METREO, METREX und MATINEE verwendet ([15]GlaxoSmithKline, 2024;[25]GlaxoSmithKline, 2017;[26]GlaxoSmithKline, 2017), während für Dupilumab aggregierte Daten aus einer gepoolten Analyse der Studien BOREAS und NOTUS herangezogen wurden ([32]Bhatt, et al., 2025). Die Zielpopulation umfasste Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit COPD und eosinophilem Phänotyp (Bluteosinophilenzahl ≥ 300 Zellen/µL). Um Unterschiede in den Einschlusskriterien zwischen den Studien zu berücksichtigen, wurden gematchte Analysepopulationen gebildet, indem folgende zusätzliche Kriterien angewendet wurden:	

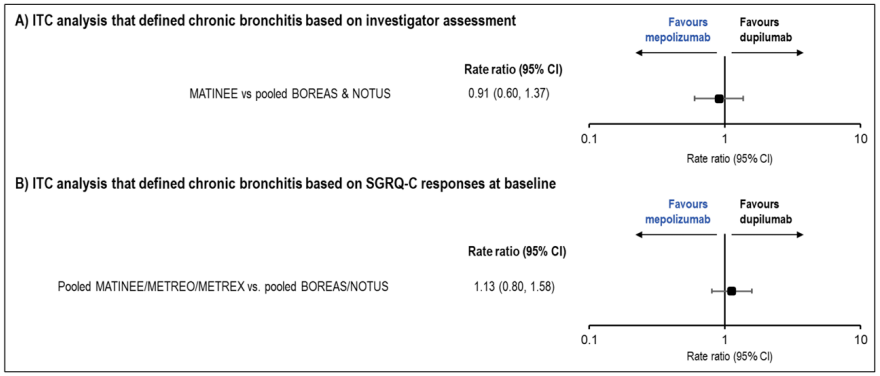
Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bluteosinophilenzahl ≥ 300 Zellen/µL beim Screening, Vorliegen einer chronischen Bronchitis, Modified Medical Research Council Dyspnoea Scale (mMRC)-Dyspnoe-Skala-Score ≥ 2 sowie FEV_1 ≥ 30 % des Sollwerts. Basierend auf der Definition der chronischen Bronchitis wurden jeweils zwei Vergleiche berechnet, für die: • MATINEE mit den gepoolten BOREAS/NOTUS-Daten • die gepoolten MATINEE/METREO/METREX-Daten mit den gepoolten BOREAS/NOTUS-Daten Der MAIC adjustierte für Unterschiede in den Baseline-Charakteristika durch Neugewichtung der Mepolizumab-Patienten zur Anpassung an die mittleren Baseline-Charakteristika der Dupilumab-Population. Als Matching-Variablen wurden Alter, Geschlecht, Rasse, geografische Region, Body-Mass-Index, Exazerbationshistorie, Raucherstatus, Bluteosinophilenzahl und St. George's Respiratory Questionnaire for COPD (SGRQ-C)-Gesamtscore verwendet. Für den Vergleich MATINEE vs BOREAS/NOTUS wurde zusätzlich für den Evaluating Respiratory Symptoms (E-RS)-COPD-Score adjustiert. Es traten keine extremen Einzelgewichte auf; kein Patient trug mehr als 5 % zur Summe aller Gewichte bei. Die indirekten Behandlungseffekte wurden nach der Bucher-Methode berechnet.	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Folgende Endpunkte wurden analysiert: • Annualisierte Rate moderater/schwerer Exazerbationen • Annualisierte Rate schwerer Exazerbationen • Zeit bis zur ersten moderaten/schweren Exazerbation • Veränderung im SGRQ-C-Gesamtscore und Responderrate in Woche 52 **Ergebnisse:** Die Studie MATINEE umfasste für den Vergleich MATINEE vs. BOREAS/NOTUS 177 Patienten im Mepolizumab-Arm und 157 Patienten im Placebo-Arm; nach MAIC-Adjustierung lagen die effektiven Patientenzahlen bei 80 bzw. 101. Die gepoolten MATINEE/METREO/METREX-Studien umfassten 266 Patienten (Mepolizumab) und 252 Patienten (Placebo), mit effektiven Patientenzahlen von 150 und 159 nach MAIC-Adjustierung. **COPD-Exazerbationen** Nach Matching und Adjustierung für Baseline-Charakteristika zeigte sich in beiden Vergleichen mit einem Rate Ratio [95 %-KI] von 0,91 [0,60; 1,37] und 1,13 [0,80; 1,58] kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mepolizumab und Dupilumab hinsichtlich der	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	annualisierten Rate moderater/schwerer Exazerbationen (Abbildung 1).  Abbildung 2: Forest-Plot der MAIC-Schätzungen von Mepolizumab vs. Dupilumab für den Endpunkt annualisierte Rate moderater/schwerer Exazerbationen [Quelle: ([31]GlaxoSmithKline, 2025)] Für schwere Exazerbationen wurde im Vergleich MATINEE vs BOREAS/NOTUS ein numerischer Vorteil zugunsten von Mepolizumab beobachtet, wobei Mepolizumab mit einer 32 % niedrigeren Rate assoziiert war (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,68 [0,27; 1,72]), wobei dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war (Abbildung 2). Beim Vergleich MATINEE/METREO/METREX vs BOREAS/NOTUS wurde kein Unterschied zwischen den Behandlungen beobachtet (Rate Ratio [95 %-KI]: 1,01 [0,47; 2,16]).	

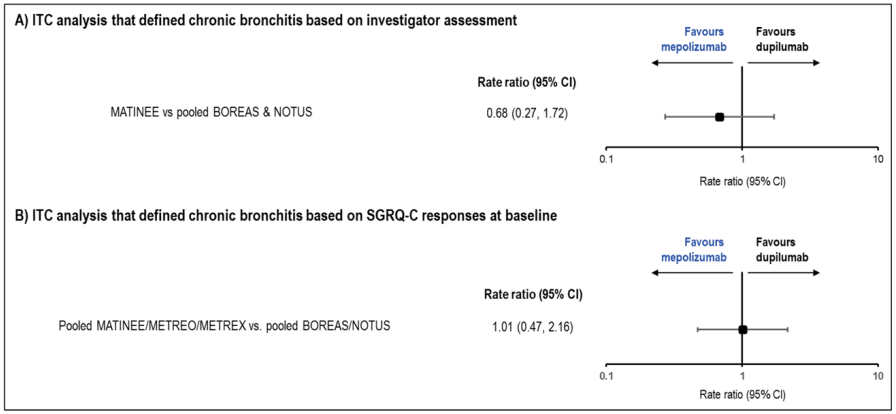


Abbildung 3: Forest-Plot der MAIC-Schätzungen von Mepolizumab vs. Dupilumab für den Endpunkt annualisierte Rate schwerer Exazerbationen
[Quelle: ([31]GlaxoSmithKline, 2025)]

Hinsichtlich der Zeit bis zur ersten moderaten/schweren Exazerbation war Mepolizumab mit einem niedrigeren Risiko für das Auftreten der ersten Exazerbation assoziiert, auch wenn die Unterschiede nicht statistisch signifikant waren (Abbildung 3). Die HR [95 %-KI] betrug 0,71 [0,46; 1,08] für den Vergleich MATINEE vs BOREAS/NOTUS und 0,83 [0,61; 1,14] für den Vergleich

MATINEE/METREO/METREX vs BOREAS/NOTUS.

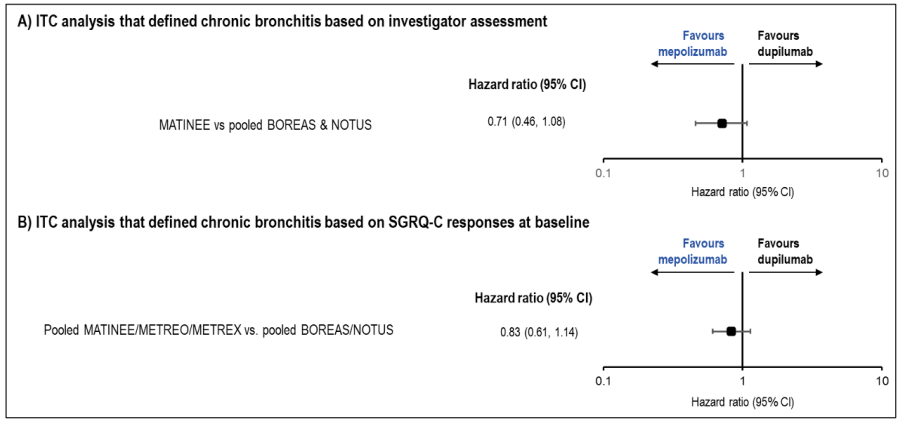


Abbildung 4: Forest-Plot der MAIC-Schätzungen von Mepolizumab vs. Dupilumab für den Endpunkt Zeit bis zur ersten moderaten/schweren Exazerbation [Quelle: ([31]GlaxoSmithKline, 2025)]

SGRQ-C

Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich der Veränderung gegenüber Baseline im SGRQ-C-Gesamtscore in Woche 52 gefunden (mittlere Differenz [95 %-KI]: 1,04 [-2,62; 4,69] für MATINEE vs BOREAS/NOTUS; 1,70 [-1,46; 4,86] für MATINEE/METREO/METREX vs BOREAS/NOTUS). Ebenso wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede im Anteil der SGRQ-C-Responder beobachtet (Odds Ratio (OR) [95 %-KI]: 1,19 [0,63; 2,24] bzw. 0,96 [0,58; 1,58]).

Der MAIC ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Mepolizumab und Dupilumab hinsichtlich der Reduktion von Exazerbationsraten oder der Verbesserung der HRQoL. Es wurde jedoch ein numerischer Vorteil zugunsten von Mepolizumab bei der Reduktion schwerer Exazerbationen im Vergleich MATINEE vs BOREAS/NOTUS beobachtet (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,68 [0,27; 1,72]).

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusammenfassend zeigen sich bei diesem indirekten Vergleich Mepolizumab und Dupilumab bei Patienten mit COPD und eosinophilem Phänotyp gleichermaßen wirksam in der Reduktion von Exazerbationen ([29]Bourbeau, et al., 2025;[31]GlaxoSmithKline, 2025). Der vollständige MAIC-Studienbericht wurde in Modul 5 eingereicht und ist dieser Stellungnahme erneut beigelegt.	
	Benennung von Dupilumab als möglichem Kombinationspartner Mit Verwunderung wurde die Benennung von Dupilumab als Kombinationspartner von Mepolizumab in der COPD zur Kenntnis genommen. Diese singuläre Benennung eines anderen Biologikums erklärt sich GSK nicht, sind doch die Triple-Therapien die in der Fachinformation benannten Hintergrundtherapien. Unbenommen der Frage nach den Triple-Therapien als „Kombinationspartner“ wird darauf hingewiesen, dass GSK bereits 2024 während der erstmaligen Benennung von Kombinationstherapien ausführlich zur Benennung von Biologikakombinationen in der Asthmatherapie Stellung genommen hat ([33]GlaxoSmithKline, 2023). Diese Argumente gelten in gleicher Weise bei der Indikation COPD.	Mit dem Gesetz zur Stabilisierung der Beitragssätze in der gesetzlichen Krankenversicherung (BStabG) vom 24. Juli 2026, in Kraft getreten am 30. Juli 2026, wurde die Kombinationsbenennung in § 35a Absatz 3 Satz 3 bis 6 SGB V in der Fassung bis zum 29. Juli 2026 mit Wirkung zum 29. Juli 2026 gestrichen. Eine Benennung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V a.F., die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Mepolizumab für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, ist mit Beschluss vom 3. September 2026 entsprechend nicht erfolgt.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mepolizumab (COPD) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Projekt: A26-25 Version: 1.0, IQWiG-Berichte – Nr. 2261. 2026.

2. European Medicines Agency. Fachinformation Nucala (Mepolizumab) - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. European Medicines Agency; 2026.

3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2026 Report. GOLD, 2025 2026.

4. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - Fact Sheet. World Health Organization; 2026.

5. Miravitlles M; Ribera A. Understanding the impact of symptoms on the burden of COPD. Respir Res. 2017; 18(1): 67.

6. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. S2k-Leitlinie Fachärztliche Diagnostik und Therapie der COPD. AWMF; 2026.

7. Waeijen-Smit K; Crutsen M; Keene S; Miravitlles M; Crisafulli E; Torres A, et al. Global mortality and readmission rates following COPD exacerbation-related hospitalisation: a meta-analysis of 65 945 individual patients. ERJ Open Res. 2024; 10(1): 00838–2023.

8. GlaxoSmithKline. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Mepolizumab (Nucala®) GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Modul 4 A. 2026.

9. Huang B; Ma Y; Wang W; Gu S; Wang X. A real-world disproportionality analysis of roflumilast using the US food and drug administration adverse event reporting system data. Front Drug Saf Regul. 2025; 5: 1721656.

10. Salvesen ONU; Davidsen JR; Pottegard A; Henriksen DP. Roflumilast Usage from 2010 to 2016: A Danish Nationwide Drug Utilization Study. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018; 123(3): 314–9.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Vorgangsnummer 2024-B-325. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2025.

12. Sciurba FC; Criner GJ; Christenson SA; Martinez FJ; Papi A; Roche N, et al. Mepolizumab to Prevent Exacerbations of COPD with an Eosinophilic Phenotype. N Engl J Med. 2025; 392(17): 1710–20.

13. Pavord I; Chan R; Brown N; Howarth P; Gilson M; Price RG; Maspero J. Long-term safety of mepolizumab for up to approximately 10 years in patients with severe asthma: open-label extension study. Ann Med. 2024; 56(1): 2417184.

14. European Commission. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 28.6.2024 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2017)6644(final) erteilten Zulassung des Humanarzneimittels „Dupixent - Dupilumab“. 2024.

15. GlaxoSmithKline. Final Clinical Study Report - A multi-center, randomized, double blind, parallel-group, placebo-controlled study of mepolizumab 100 mg SC as add-on treatment in participants with COPD experiencing frequent exacerbations and characterized by eosinophil levels (Study 208657). 2024.

16. ClinicalTrials.gov. Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Moderate-to-severe COPD With Type 2 Inflammation (BOREAS). 2019. 2019.

17. ClinicalTrials.gov. Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Moderate to Severe COPD With Type 2 Inflammation (NOTUS). 2020.

18. AstraZeneca AB. Daxas ® 500 Mikrogramm Filmtabletten. [Stand der Information: November 2023]. 2023.

19. Bundesärztekammer KBAdWMF. Nationale VersorgungsLeitlinie COPD – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Dupilumab (COPD). 2025.

21. Jafari Andarian S; Olyaeemanesh A; Hosseini SA; Akbari Sari A; Firoozbakhsh S; Nouhi Jadesi M; Mobinizadeh M. The safety and effectiveness of the current treatment regimen with or without roflumilast in advanced COPD patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Med J Islam Repub Iran. 2016; 30: 332.

22. Lee J; Song JU. The Dosing Strategy to Improve Adherence to Roflumilast in Treatment for Chronic Obstructive Lung Disease: A Systemic Review and Meta-Analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2024; 19: 655–63.

23. Muñoz-Esquerre M; Diez-Ferrer M; Montón C; Pomares X; López-Sánchez M; Huertas D, et al. Roflumilast added to triple therapy in patients with severe COPD: a real life study. Pulm Pharmacol Ther. 2015; 30: 16–21.

24. Joo H; Han D; Lee JH; Rhee CK. Incidence of Adverse Effects and Discontinuation Rate between Patients Receiving 250 Micrograms and 500 Micrograms of Roflumilast: A Comparative Study. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2018; 81(4): 299–304.

25. GlaxoSmithKline. Clinical Study Report - Study MEA117113: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients characterized by eosinophil level. 2017.

26. GlaxoSmithKline. Clinical Study Report - Study MEA117106: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients. 2017.

27. GlaxoSmithKline. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Mepolizumab (Nucala®) GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Modul 3 A. 2026.

28. Sanofi Aventis. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dupilumab (Dupixent®) Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Modul 4 J. 2024.

29. Bourbeau J; Min J; Kolterer S; Yang S; Hunger M; Wang X; Bafadhel M. Indirect treatment comparison (ITC) of mepolizumab and dupilumab in treating COPD. European Respiratory Journal. 2025; 66(suppl 69): PA488.

30. GlaxoSmithKline. ICON. Study Protocol - Indirect Treatment Comparison (ITC) of Mepolizumab in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). 2024.

31. GlaxoSmithKline. ICON. Study Report - Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) of Mepolizumab vs. Dupilumab in Treating Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). 2025.

32. Bhatt SP; Rabe KF; Hanania NA; Vogelmeier CF; Bafadhel M; Christenson SA, et al. Dupilumab for chronic obstructive pulmonary disease with type 2 inflammation: a pooled analysis of two phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. The Lancet Respiratory Medicine. 2025; 13(3): 234–43.

33. GlaxoSmithKline. Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (Anlage XIIa): Ergänzung der Benennung von Kombinationen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V in bereits gefassten Beschlüssen Mepolizumab (Nucala). 2023.

5.2 Stellungnahme: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	01.07.2026
Stellungnahme zu	Mepolizumab – Nucala® (2026-03-15-D-1294)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 15. Juni 2026 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Mepolizumab im folgenden Anwendungsgebiet: Nucala ist angezeigt als zusätzliche Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem inhalativen Kortikosteroid (ICS), einem langwirksamen Beta2-Agonisten (LABA) und einem langwirksamen Muscarinrezeptor Antagonisten (LAMA) unzureichend kontrolliert ist (siehe Abschnitt 5.1) (Europäische Kommission, 2026). Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2026). Als forschendes Unternehmen ist Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend Boehringer genannt), Teil der weltweiten Anstrengungen bei der Bekämpfung von Atemwegserkrankungen. Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend Boehringer genannt), ist Zulassungsinhaber der Arzneimittel Tio-	Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
tropiumbromid (Spiriva®, Spiriva® Respimat) sowie Olodaterolhydrochlorid (Striverdi® Respimat®) und Tiotropiumbromid/Olodaterolhydrochlorid (Spiolto® Respimat®) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2024a, 2024b, 2024c, 2025), die für die Dauerbehandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) eingesetzt werden. Boehringer nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Mepolizumab.	
1. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen. Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern. Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. (2024a, August 1). Spiolto® Respimat® - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Abgerufen 30. Juni 2026, von https://www.fachinfo.de/fi/pdf/020738/spiolto-r-respimat-r-2-5-mikrogramm-2-5-mikrogramm-pro-hub-loesung-zur-inhalation

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. (2024b, August 1). Spiriva® Respimat® - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Abgerufen 30. Juni 2026, von https://www.fachinfo.de/fi/pdf/010518/spiriva-r-respimat-r

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. (2024c, August 1). Striverdi® Respimat® - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Abgerufen 30. Juni 2026, von https://www.fachinfo.de/fi/pdf/020033/striverdi-r-respimat-r

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. (2025, November 1). SPIRIVA® - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Abgerufen 30. Juni 2026, von https://www.fachinfo.de/fi/pdf/006487

Europäische Kommission. (2026). Nucala - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Abgerufen 30. Juni 2026, von https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1043.htm

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2026). IQWiG-Berichte – Nr. 2261 Mepolizumab (COPD) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Abgerufen 30. Juni 2026, von https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1323/#nutzenbewertung

5.3 Stellungnahme: Deutsche Atemwegsliga e.V.

Datum	01. Juli 2026
Stellungnahme zu	Mepolizumab (COPD) 2026-03-15-D-1294
Stellungnahme von	*Deutsche Atemwegsliga e.V.* Prof. Carl-Peter Criée Dr. Peter Kardos

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Für die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Mepolizumab für die Indikation COPD konnte keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab als zusätzliche Erhaltungstherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert werden, da keine entsprechende Vergleichsstudie zu add on Dupilumab oder add on Roflumilast vorliegt. Die Wirksamkeit von Mepolizumab bei COPD für relevante Endpunkte wurde in mehreren Studien nachgewiesen: • MATINEE-Studie: bis zu 2 Jahre bei Patienten, die eine Triple Therapie erhalten hatten, und bei denen eine Eosinophilenzahl von >300 vorlag. • als Add-on-Therapie sowie in • gepoolten Daten der Metreo-, Metrex- und Matinee-Studie. Der Vorstand der Deutschen Atemwegsliga e.V., die vorwiegend niedergelassene Pneumologen, Allgemeinärzte sowie Patienten repräsentiert, möchte die voll zutreffenden Analysedaten von IQWiG aus der Sicht der täglichen Praxis ergänzen. Den Anteil der Patienten mit „eosinophiler“ COPD ist in der Praxis gering. Wir schätzen, dass etwa 15% der Patienten mit schwerer oder mittelschwerer, häufig exazerbierender COPD von der Biologikatherapie mit den zugelassenen Präparaten Dupilumab oder Mepolizumab profitieren könnte.	Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert ist, liegen keine direkt vergleichenden Studien von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier nur ergänzend Auswertungen der Zulassungsstudien METREX, METREO und MATINEE zu denjenigen Patientinnen und Patienten dar, die entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut (≥ 300 Zellen/µl) zum Zeitpunkt des Screenings aufwiesen. Bei den drei Studien handelt es sich um doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studien zum Vergleich von Mepolizumab als zusätzliche Erhaltungstherapie gegenüber Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert war. Die Behandlung mit Placebo als zusätzliche Erhaltungstherapie im jeweiligen Vergleichsarm der drei RCTs entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zusätzlich gibt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier an, einen indirekten Vergleich von Mepolizumab mit Dupilumab auf Grundlage der Daten aus den Studien METREX, METREO und MATINEE sowie publizierten Daten der Studien BOREAS und NOTUS über den Brückenkomparator Placebo + LAMA + LABA + ICS ergänzend

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ein noch geringerer Anteil könnte von der add-on-Therapie auf Roflumilast profitieren. Gründe: • gastrointestinalen Verträglichkeit • enge Indikationsstellung: FEV_1 unter 50%, Phänotypeinschränkung auf „chronische Bronchitis“ Sowohl Mepolizumab, als auch Dupilumab und Roflumilast können sich in der Praxis bei einem konkreten Therapieversuch als unwirksam oder unverträglich erweisen. Es besteht daher in der täglichen Praxis die Notwendigkeit das Präparat zu wechseln. Insofern ist es für die tägliche Praxis notwendig, eine möglichst breite Auswahl an anwendbaren Präparaten für die gleiche Indikation zu haben. Wir bitten diese für die tägliche Praxis wichtigen Gesichtspunkte bei der Entscheidung zu berücksichtigen.	darzustellen. Da der pharmazeutische Unternehmer diesen indirekten Vergleich jedoch nicht in Modul 4 des Dossiers darstellt, erfolgt keine Bewertung der Eignung für die Nutzenbewertung. In der Gesamtschau liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten, die einen Vergleich von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben, vor. Der Zusatznutzen von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.4 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

Datum	03.Juli.2026
Stellungnahme zu	Mepolizumab im Anwendungsgebiet COPD *2026-03-15-D-1294*
Stellungnahme von	*Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In der aktuellen **S2k-Leitlinie Fachärztliche Diagnostik und Therapie der COPD 2026***unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. [1] wird folgende Empfehlung ausgesprochen:* Bei rezidivierenden Exazerbationen trotz inhalativer Triple-Therapie (*) und Bluteosinophilen ≥300/µl **sollte**: ▪ bei fehlenden klinischen Hinweisen auf ein Asthma eine zusätzliche Therapie mit Dupilumab (falls klinische Zeichen einer chronischen Bronchitis bestehen) oder eine zusätzliche Therapie mit Mepolizumab geprüft werden ▪ bei klinischen Hinweisen auf ein zusätzliches schweres Asthma eine Therapie mit einem für schweres Asthma zugelassenen Biologikum geprüft werden (*) Nach Überprüfung von guter Inhalationstechnik und Adhärenz. Zu Roflumilast wird folgende Empfehlung gegeben: Der Einsatz des PDE-4-Inhibitors Roflumilast **kann** bei Patient:innen mit COPD mit eingeschränkter FEV_1 (<50 % des Sollwertes nach Bronchodilatation) und rezidivierenden Exazerbationen als ergänzende Therapie erwogen werden. Im erläuternden Hintergrundtext ist das beschränkte Wirkungs- aber häufige Nebenwirkungsprofil von Roflumilast wie folgt beschrieben: „In der praktischen Anwendung stellen häufig auftretende unerwünschte Wirkungen vielfach einen limitierenden Faktor im Einsatz von PDE-4-Inhibitoren dar. Neben Diarrhoe und Gewichtsverlust sind insbesondere psychiatrische Komplikationen wie Schlafstörungen, Angstzustände, depressive Episoden und suizidale Gedanken ernstzunehmende Risiken.	Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Vorliegend wurde die Leitlinie „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)“ aus dem Jahr 2024 identifiziert. Für COPD-Patientinnen und Patienten, die trotz einer Therapie mit einem langwirksamen Beta2-Agonisten (LABA), einem langwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) und einem inhalativen Kortikosteroid (ICS) weiterhin Exazerbationen aufweisen, kann gemäß der GOLD-Leitlinie die zusätzliche Gabe von Dupilumab (bei Eosinophilen ≥ 300 Zellen/µl und Symptomen einer chronischen Bronchitis) oder die zusätzliche Gabe von Roflumilast (bei einem FEV1 Wert < 50 % und Symptomen einer chronischen Bronchitis) in Betracht gezogen werden. Die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) COPD aus dem Jahr 2021 führt aus, dass die Gabe von Roflumilast bei Patientinnen und Patienten mit COPD, die trotz Therapie mit LABA, LAMA und ICS weiterhin Exazerbationen aufweisen, möglich sei, sofern sie dem „chronische Bronchitis“-Phänotyp zuzuordnen sind und eine FEV1 < 50 % haben. Die

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Therapie sollte daher stets engmaschig ärztlich begleitet werden. In Deutschland ist zudem die 250 mg-Dosierung als einschleichende Dosierung für die ersten 28 Tage der Therapie zugelassen, um die Nebenwirkungen und Therapieabbrüche zu reduzieren.“ Ein solches Nebenwirkungsprofil findet sich bei Mepolizumab und Dupilumab nicht, so dass man sich im ärztlichen Alltag häufig für eines der beiden Biologika in der Eskalation der Therapie entscheidet.	AkdÄ verweist in ihrer schriftlichen Beteiligung ebenfalls darauf, dass bei Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, die unter optimierter Therapie häufiger exazerbieren und dem bronchitischen Phänotyp zuzuordnen sind, sowie einen FEV1-Wert von < 50 % haben, der Phosphodiesterase-4(PDE4)-Inhibitor Roflumilast eine weitere medikamentöse Therapieoption darstelle. Zudem sei Dupilumab als Add-On-Erhaltungstherapie für Patientinnen und Patienten mit COPD, die eine erhöhte Bluteosinophilie aufweisen, zugelassen. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird daher eine individualisierte Therapie unter Auswahl von LABA, LAMA, ICS und Dupilumab sowie LABA, LAMA, ICS und Roflumilast als zweckmäßige Vergleichstherapie für Mepolizumab als zusätzliche Erhaltungstherapie bestimmt. Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht. Für die Therapieentscheidung sind unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz insbesondere die Eosinophilenanzahl und der FEV1-Wert zu berücksichtigen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
n/a	Anmerkung: n/a Vorgeschlagene Änderung: n/a	
n/a	Anmerkung: n/a Vorgeschlagene Änderung: n/a	

Literaturverzeichnis

1 Kahnert K, Abdo M, Alter P, *et al.* S2k-Leitlinie zur Fachärztlichen Diagnostik und Therapie der COPD 2026. AMWF Registernummer 020-006. Abgerufen am 02.07.2026 unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-006l_S2k_Fachaerztliche-Diagnostik-Therapie-COPD_2026-03_1.pdf

5.5 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	06. Juli 2026
Stellungnahme zu	Mepolizumab (COPD), Nr. 2261, A26-25, Version 1.0, Stand: 10.06.2026
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einleitung</u> Die COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) ist eine chronische, zumeist progrediente Atemwegs- und Lungenerkrankung. Die wichtigste Ursache sind inhalative Noxen, insbesondere langjähriges Rauchen. Die Symptomlast kann mittels mMRC-Skala (Modified Medical Research Council) und CAAT (Chronic Airways Assessment Test) bzw. CAT (COPD Assessment Test) eingeschätzt werden. Auf der mMRC-Skala wird subjektiv das Ausmaß der Dyspnoe bewertet (Grad 0 bis 4). Der CAAT bzw. CAT erfasst sowohl typische COPD-Symptome (Husten, Schleim im Brustkorb, Engegefühl, Atemnot) als auch die Auswirkungen der Erkrankung auf das Alltagsleben (Wertebereich 0 bis 40 Punkte). Basistherapie der COPD ist eine symptomorientierte bronchodilatatorische Therapie mit langwirksamen selektiven Beta-2-Agonisten (Long-acting Beta2-Agonist, LABA) und/oder langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten (Long-acting Muscarinic Antagonist, LAMA). Eine akute, über mindestens zwei Tage anhaltende Verschlechterung der respiratorischen Symptome wird als Exazerbation bezeichnet. Auslöser sind überwiegend virale oder bakterielle Infektionen. Exazerbationen wirken sich negativ auf Lungenfunktion und Prognose aus. Das Risiko für schwere Exazerbationen steigt unter anderem durch ein höheres Lebensalter, Adipositas, Rauchen und vorausgegangene Exazerbationen. **<u>Arzneimittel</u>**	Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mepolizumab ist seit 01.02.2016 auf dem deutschen Markt. Bislang war Mepolizumab zugelassen zur Therapie des schweren eosinophilen Asthmas, der chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen, des hypereosinophilen Syndroms sowie der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis. Im Februar 2026 wurde Mepolizumab außerdem zugelassen als zusätzliche Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus LAMA, LABA und einem inhalativen Kortikosteroid (ICS) unzureichend kontrolliert ist (1). Laut Dossier Modul 2 des pharmazeutischen Unternehmers (pU) ist eine Eosinophilie bei COPD mit einer Typ-2-Inflammation assoziiert, bei welcher die Entzündungskaskade durch T-Helferzellen vom Typ 2 aktiviert und wesentlich durch das Interleukin 5 (IL-5) vermittelt wird. Mepolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der mit hoher Spezifität an humanes IL-5 bindet. Durch Hemmung der IL-5-Signaltransduktion vermindert Mepolizumab die Differenzierung, Reifung, Mobilisierung und das Überleben von Eosinophilen. Hierdurch sollen Exazerbationen verhindert und der Krankheitsprogress verlangsamt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>IQWiG Dossier-bewertung S. I.8</td><td>

<u>Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u>

Der Zusatznutzen von Mepolizumab wird bewertet als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen gekennzeichneter COPD. Die genaue Fragestellung der Dossierbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Mepolizumab

<table>
<tr><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]</th></tr>
<tr><td>zusätzliche Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert ist[b]</td><td>individualisierte Therapie[c,d] unter Auswahl von
• LABA und LAMA und ICS und Dupilumab
• LABA und LAMA und ICS und Roflumilast</td></tr>
<tr><td colspan="2">a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).
b. Die Patientenpopulation umfasst gemäß G-BA auch Patientinnen und Patienten, die bereits eine Dreifachtherapie erhielten und weiterhin Symptome aufweisen. Maßnahmen, die insbesondere auf das Symptom der häufigen Exazerbation einwirken, wie beispielsweise Acetylcystein-Gaben und Kochsalzlösung-Inhalationen, sind in beiden Armen der Studie durchzuführen.
c. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen/-ärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie einer COPD, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht nicht einer ZVT. Falls vom Anwendungsgebiet auch Patientinnen und Patienten umfasst sind, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden unzureichenden Therapie infrage kommt, ist für diese Patientenpopulation im Dossier darzustellen, dass eine weitere Therapieeskalation nicht möglich ist.</td></tr>
</table>

</td><td>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.
Vorliegend wurde die Leitlinie „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)“ aus dem Jahr 2024 identifiziert. Für COPD-Patientinnen und Patienten, die trotz einer Therapie mit einem langwirksamen Beta2-Agonisten (LABA), einem langwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) und einem inhalativen Kortikosteroid (ICS) weiterhin Exazerbationen aufweisen, kann gemäß der GOLD-Leitlinie die zusätzliche Gabe von Dupilumab (bei Eosinophilen ≥ 300 Zellen/µl und Symptomen einer chronischen Bronchitis) oder die zusätzliche Gabe von Roflumilast (bei einem FEV1 Wert < 50 % und Symptomen einer chronischen Bronchitis) in Betracht gezogen werden. Die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) COPD aus dem Jahr 2021 führt aus, dass die Gabe von Roflumilast bei Patientinnen und</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	d. Gemäß G-BA wird die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung der Eosinophilenanzahl und dem FEV_1-Wert getroffen. COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV_1: forciertes exspiratorisches Volumen in 1 Sekunde; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: lang wirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist Die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) COPD (2) wird aktuell überarbeitet (Gültigkeit bis zum 24. Juni 2026). Der Einsatz von Biologika wird in der NVL trotz des Teil-Updates von 2024 zu Exazerbationen (2) nicht diskutiert. Die internationale GOLD(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)-Leitlinie (3) und die deutsche S2k-Leitlinie „Fachärztliche Diagnostik und Therapie der COPD“ (4) sind dieses Jahr in einer überarbeiteten Version erschienen. Die beiden Leitlinien sprechen weitgehend übereinstimmende Empfehlungen aus, die im Folgenden dargestellt werden. Die GOLD- und die S2k-Leitlinie empfehlen für Patientinnen und Patienten mit geringer Symptomlast (keine Exazerbation im vorausgegangenen Jahr, mMRC ≤ 1, CAAT < 10) eine initiale Monotherapie mit LABA oder LAMA. Bei allen anderen Patienten wird ein Therapiebeginn mit einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA empfohlen. Bei einer Eosinophilenzahl ≥ 300 Zellen/µl und hoher Symptomlast kann außerdem bereits initial eine Triple-Therapie aus ICS, LABA und LAMA in Erwägung gezogen werden. Im Verlauf soll das Therapieansprechen der Patienten regelmäßig überprüft werden. Bei Patienten mit Exazerbationen unter kombinierter Therapie mit LAMA und LABA wird bereits bei einer Eosinophilenzahl > 100 Zellen/µl die Hinzunahme eines ICS empfohlen. Treten unter der Triple-Therapie weiterhin	Patienten mit COPD, die trotz Therapie mit LABA, LAMA und ICS weiterhin Exazerbationen aufweisen, möglich sei, sofern sie dem „chronische Bronchitis“-Phänotyp zuzuordnen sind und eine FEV1 < 50 % haben. Die AkdÄ verweist in ihrer schriftlichen Beteiligung ebenfalls darauf, dass bei Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, die unter optimierter Therapie häufiger exazerbieren und dem bronchitischen Phänotyp zuzuordnen sind, sowie einen FEV1-Wert von < 50 % haben, der Phosphodiesterase-4(PDE4)-Inhibitor Roflumilast eine weitere medikamentöse Therapieoption darstelle. Zudem sei Dupilumab als Add-On-Erhaltungstherapie für Patientinnen und Patienten mit COPD, die eine erhöhte Bluteosinophilie aufweisen, zugelassen. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird daher eine individualisierte Therapie unter Auswahl von LABA, LAMA, ICS und Dupilumab sowie LABA, LAMA, ICS und Roflumilast als zweckmäßige Vergleichstherapie für Mepolizumab als zusätzliche Erhaltungstherapie bestimmt. Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht. Für die Therapieentscheidung sind unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz insbesondere die Eosinophilenanzahl und der FEV1-Wert zu berücksichtigen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Exazerbationen auf, wird bei mindestens zwei moderaten oder einer schweren Exazerbation im vergangenen Jahr der Einsatz von Biologika (Dupilumab oder Mepolizumab) empfohlen, sofern die Eosinophilenzahl ≥ 300 Zellen/µl beträgt. Weitere Eskalationsoptionen sind Azithromycin und der Phosphodiesterase-4(PDE4)-Inhibitor Roflumilast. Entsprechend der Zulassung kann Roflumilast nur angewendet werden bei einem „chronische Bronchitis“-Phänotyp und einer FEV_1 < 50 % (FEV_1: forciertes exspiratorisches Einsekundenvolumen) des Solls nach Anwendung eines Bronchodilatators. Die Wirksamkeit von Roflumilast als Add-on zur Triple-Therapie ist nicht durch randomisierte Studien belegt. Nach Einschätzung der AkdÄ spielt Roflumilast aufgrund seiner häufig schlechten Verträglichkeit nur eine untergeordnete Rolle in der Versorgung. Die Langzeitgabe von Azithromycin zur Verhinderung von Exazerbationen ist nicht durch die Zulassung gedeckt. Aus Sicht der AkdÄ kommt die prophylaktische Gabe von Antibiotika vor dem Hintergrund zunehmender Antibiotikaresistenzen sowie spezifischer Nebenwirkungen nur im Einzelfall als Behandlungsoption in Frage. Auch in der aktuellen S2k-Leitlinie erhält die Therapie mit Azithromycin oder Roflumilast lediglich eine offene „kann“-Empfehlung. Zusammenfassend ist Dupilumab aus Sicht der AkdÄ die einzige Eskalationstherapie, die bei COPD mit eosinophilem Phänotyp nach Ausschöpfen der Standardtherapie in der Versorgung eine relevante Rolle spielt.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier-bewertung S. I.9–I.10 Dossier pU Modul 4A S. 77–107	**<u>Eingeschlossene Studien</u>** Das IQWiG und der pU stimmen überein, dass keine für die Nutzenbewertung geeigneten Studien vorliegen. Die AkdÄ schließt sich dieser Einschätzung an. Zu Beginn der Phase-III-Studien zu Mepolizumab war Dupilumab nicht für die Behandlung der COPD zugelassen, die Substanz konnte also bei dem Design und der Durchführung der Mepolizumab-Studien nicht berücksichtigt werden. Der pU diskutiert in Modul 4A ergänzend die randomisierten kontrollierten Studien (RCT) METREX, METREO und MATINEE, in denen Mepolizumab als Add-on zu einer Triple-Therapie gegen Placebo verglichen wurde (tabellarische Übersicht zu Studiencharakteristika siehe Modul 4A, Tabelle 4-8). Primärer Endpunkt der Studien war die annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen. Für die Studien METREX und METREO zieht der pU die Daten der 52-wöchigen Behandlungsphasen heran, für die Studie MATINEE die Daten bis Woche 104 (in einem Amendment bis Woche 104 verlängert; ursprünglich war ebenfalls eine Dauer von 52 Wochen vorgesehen). Der pU legt Auswertungen zu Patienten vor, die entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet eine Eosinophilenzahl ≥ 300 Zellen/µl zum Zeitpunkt des Screenings aufwiesen und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. In die Metaanalyse flossen die Daten von insgesamt 1146 Patienten ein (Mepolizumab n = 568, Placebo n = 578). Das Durchschnittsalter dieser	Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier nur ergänzend Auswertungen der Zulassungsstudien METREX, METREO und MATINEE zu denjenigen Patientinnen und Patienten dar, die entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut (≥ 300 Zellen/µl) zum Zeitpunkt des Screenings aufwiesen. Bei den drei Studien handelt es sich um doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studien zum Vergleich von Mepolizumab als zusätzliche Erhaltungstherapie gegenüber Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert war. Die Behandlung mit Placebo als zusätzliche Erhaltungstherapie im jeweiligen Vergleichsarm der drei RCTs entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Teilpopulation lag bei ca. 65 Jahren. Etwa ein Drittel der Teilpopulation war weiblich. Die meisten Patienten (90 %) hatten mindestens zwei mittelschwere oder schwere Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss und erfüllten somit die GOLD-Kriterien für eine Biologika-Therapie. Es ist unklar, für wie viele dieser Patienten auch eine Therapie mit Roflumilast in Frage gekommen wären (laut Modul 4A Tabelle 4-10: Symptome einer chronischen Bronchitis bei etwa 65 % der Patienten, FEV_1 < 50 % etwa 55 % der Patienten).	
IQWiG Dossier-bewertung S. I.9–I.10 Dossier pU Modul 4A S. 67, 107–108, 290	**<u>Eignung der Studien zur Nutzenbewertung</u>** Aus Sicht der AkdÄ sollte für die Nutzenbewertung geprüft werden, ob ein indirekter Vergleich von Mepolizumab und Dupilumab über den Brückenkomparator Placebo + LAMA + LABA + ICS möglich ist. Der pU verweist lediglich auf einen Konferenzabstract (5), in welchem eine Subgruppe aus der Studie MATINEE (Eosinophilenzahl ≥ 300 Zellen/µl, mMRC ≥ 2, GOLD 1–3) mit den gepoolten Daten aus den Studien BOREAS und NOTUS verglichen wurde. Auf Basis des Konferenzabstracts ist eine valide Beurteilung des indirekten Vergleichs nicht möglich. Davon unabhängig erfüllen die herangezogenen Studien nicht die ZVT-Vorgabe „individualisierte Therapie". Sowohl in den Studien zu Mepolizumab als auch in den Studien zu Dupilumab war ein Therapiebeginn mit Roflumilast nicht erlaubt. Um die ZVT-Vorgabe zu erfüllen, könnten für den indirekten Vergleich nur Patienten eingeschlossen werden, für die Roflumilast entsprechend der Fachinformation nicht in Frage kam (analog zum Dossier des pU der	Die Behandlung mit Placebo als zusätzliche Erhaltungstherapie im jeweiligen Vergleichsarm der drei RCTs METREX, METREO und MATINEE entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zusätzlich gibt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier an, einen indirekten Vergleich von Mepolizumab mit Dupilumab auf Grundlage der Daten aus den Studien METREX, METREO und MATINEE sowie publizierten Daten der Studien BOREAS und NOTUS über den Brückenkomparator Placebo + LAMA + LABA + ICS ergänzend darzustellen. Da der pharmazeutische Unternehmer diesen indirekten Vergleich jedoch nicht in Modul 4 des Dossiers darstellt, erfolgt keine Bewertung der Eignung für die Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	frühen Nutzenbewertung von Dupilumab (6)). Allerdings spielt wie oben ausgeführt Roflumilast aufgrund von Verträglichkeitsproblemen in der Versorgung keine relevante Rolle – insbesondere nicht bei Patienten mit eosinophilem Entzündungsphänotyp, für die Dupilumab als Behandlungsoption zur Verfügung steht. Eine Studiendauer von 52 bzw. 104 Wochen erscheint für die Beurteilung der Exazerbationshäufigkeit ausreichend. Der Beobachtungszeitraum ist dagegen zu kurz, um Daten zur Mortalität oder Krankheitsprogression zu erheben. Diesbezügliche Langzeitdaten wären – auch angesichts der zu erwartenden Therapiekosten – aus Sicht der AkdÄ wünschenswert. Die Studienpopulation entspricht weitgehend der Zielgruppe. Das Geschlechterverhältnis (ein Drittel weibliche Patienten) spiegelt allerdings nicht die zunehmend ausgeglichene COPD-Epidemiologie wider. Zudem sind wie in den meisten klinischen Studien Patienten über 75 Jahren und multimorbide Patienten (insbesondere Patienten mit schweren kardiovaskulären Begleiterkrankungen) unterrepräsentiert. Die durch den pU vorgelegte gepoolte Analyse berücksichtigte nur Patienten, bei denen beim Screening eine Eosinophilenzahl ≥ 300 Zellen/µl bestand. Angesichts der Variabilität dieses Parameters erscheint dieses Kriterium nicht ausreichend verlässlich für die Diagnose einer „eosinophilen COPD“. Wie bereits in der Stellungnahme zu Dupilumab (7) erörtert, sollten aus Sicht der AkdÄ Kriterien zur Feststellung einer erhöhten Eosinophilenzahl festgelegt werden, die unter anderem die Anzahl der Messungen	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und den zeitlichen Abstand der Messung zu einer Exazerbation definieren. Relevant wäre dabei das Delta zwischen der Eosinophilenzahl im stabilen Intervall und der Eosinophilenzahl unmittelbar zu Beginn einer akuten Exazerbation.	
Dossier pU Modul 4A S. 108–263, 290	**<u>Endpunkte</u>** **Wirksamkeit** Primärer Endpunkt der Studien METREX, METREO und MATINEE war die annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen. Als mittelschwer galt eine Verschlechterung der respiratorischen Symptome (Dyspnoe, Sputumvolumen, Sputumpurulenz) über mindestens zwei Tage, die eine Behandlung mit Kortikosteroiden und/oder Antibiotika erforderlich machte. Schwere Exazerbationen waren als Exazerbationen definiert, die einen stationären Krankenhausaufenthalt (≥ 24 Stunden) erforderten oder zum Tod führten. In der durch den pU herangezogenen Teilpopulation lag die annualisierte Rate mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen unter Mepolizumab bei 0,98 und unter Placebo bei 1,25, entsprechend einem Ratenverhältnis von 0,79. Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant (95 % Konfidenzintervall [KI] 0,68–0,91; p = 0,002). Auch die annualisierte Rate schwerer Exazerbationen war unter Mepolizumab signifikant niedriger als unter Placebo (0,16 vs. 0,23; Ratenverhältnis 0,71; 95 % KI 0,51–0,98). Das Ausmaß des absoluten Effekts ist aus klinischer Sicht gering bis moderat.	Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zu den Studien verwiesen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auffällig ist die Diskrepanz zwischen signifikanter Reduktion der Exazerbationsrate und fehlender Beeinflussung der Symptomlast: Die verringerte Häufigkeit von Exazerbationen unter Mepolizumab spiegelte sich nicht in einer verbesserten Lebensqualität oder der subjektiven Symptomschwere wider. Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EQ-5D-VAS) und der Symptomschwere/Einschränkungen im Alltag (erhoben mittels CAT) zeigten sich in den gepoolten Responder-Analysen der Studien METREX, METREO und MATINEE keine signifikanten Unterschiede zwischen Mepolizumab und Placebo. In den Studien METREX, METREO und MATINEE erhielt die Kontrollgruppe nicht die durch den G-BA festgelegte ZVT. Ein indirekter Vergleich von Mepolizumab und Dupilumab über den Brückenkomparator Placebo + LAMA + LABA + ICS erscheint grundsätzlich möglich, wird aber durch den pU nicht vorgelegt. In dem zitierten Konferenzabstract (5) wurde kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Rate mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen unter Mepolizumab im Vergleich zu Dupilumab beschrieben (relatives Risiko 0,68; 95 % KI 0,60–1,37). Auf Basis des Abstracts lässt sich die Validität des indirekten Vergleichs nicht beurteilen. Zudem enthält der Abstract keinen Vergleich von Dupilumab und Mepolizumab hinsichtlich der Lebensqualität und Symptomschwere. **Sicherheit** In der Metaanalyse der Studien METREX, METREO und MATINEE traten unerwünschte Ereignisse (UE) sowie schwerwiegende UE	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ähnlich häufig unter Mepolizumab und Placebo auf. Therapieabbrüche aufgrund von UE waren unter Placebo signifikant häufiger als unter Mepolizumab (Placebo vs. Mepolizumab: 6 % vs. 3 %). Ein Unterschied zu Ungunsten von Placebo zeigte sich insbesondere bei Therapieabbrüchen aufgrund der Systemorganklasse (SOC) „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (siehe Modul 4A, S. 238 f.). Aus Sicht der AkdÄ sollte ergänzend eine Analyse der Sicherheit unter Nicht-Berücksichtigung der erkrankungsspezifischen Ereignisse „COPD“ und „chronische Bronchitis“ erfolgen. Ein Vergleich der Sicherheit von Mepolizumab im Vergleich zu Roflumilast oder Dupilumab ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich. Basierend auf der langjährig bekannten Anwendung bei Asthma ist das Risikoprofil von Mepolizumab nach Einschätzung der AkdÄ insgesamt als günstig zu bewerten (8). Die Übertragbarkeit dieser Anwendungserfahrungen auf Patienten mit COPD ist allerdings dadurch eingeschränkt, dass Patienten mit COPD zumeist älter und häufiger multimorbide sind als Patienten mit Asthma.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier-bewertung S. I.11–12 Dossier pU Modul 4A S. 277–290	**<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u>** Das IQWiG und der pU stimmen überein, dass der Zusatznutzen von Mepolizumab nicht belegt ist, da keine geeigneten Studien vorliegen. Die AkdÄ schließt sich dieser Einschätzung an. Aus Sicht der AkdÄ sollte die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs mit Dupilumab über den Brückenkomparator Placebo + LAMA + LABA + ICS geprüft werden. **<u>Fazit</u>** Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der Zusatznutzen von Mepolizumab als zusätzliche Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert ist, nicht belegt ist.	In der Gesamtschau liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten, die einen Vergleich von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben, vor. Der Zusatznutzen von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

Literatur

1. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Fachinformation "Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen/in einer Fertigspritze; Nucala 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: Februar; 2026.
2. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie COPD, Ergänzung zur 2. Kapitel 8.2024: Exazerbationen; Ergänzung zur 2. Auflage, AWMF-Register-Nr. nvl-003; 2024. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-003.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstrukctive pulmonary disease; 2026. Verfügbar unter: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2026/01/GOLD-REPORT-2026-v1.3-8Dec2025_WMV2.pdf.
4. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. S2k-Leitlinie: Fachärztliche Diagnostik und Therapie der COPD 2026. Version 5.2, Stand: Februar; 2026.
5. Bourbeau J, Min J, Kolterer S, Yang S, Hunger M, Wang X et al. Indirect treatment comparison (ITC) of mepolizumab and dupilumab in treating COPD. In: Allergy and immunology: European Respiratory Society; 2025. PA488.
6. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dupilumab (Dupixent®): Modul 4J: Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichneter chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7825/2024_07_25_Modul4J_Dupilumab.pdf (letzter Zugriff: 24. Juni 2026); Stand: 25.7.2024.
7. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Stellungnahme der AkdÄ zu Dupilumab (Neues Anwendungsgebiet: COPD) – frühe Nutzenbewertung § 35a SGB V. Berlin; 23.11.2024. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Dupilumab/Dupilumab-20241121.pdf.
8. Pavord I, Chan R, Brown N, Howarth P, Gilson M, Price RG et al. Long-term safety of mepolizumab for up to ~10 years in patients with severe asthma: open-label extension study. Ann Med 2024; 56(1):2417184. doi: 10.1080/07853890.2024.2417184.

5.6 Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	06.07.2026
Stellungnahme zu	Mepolizumab / Nucala
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im vorliegenden Dossier trifft der pharmazeutische Unternehmer basierend auf einem indirekten Vergleich eine Aussage zur Wirksamkeit von Mepolizumab vs. Dupilumab. Während Sanofi die Initiative zur Durchführung indirekter Vergleiche grundsätzlich begrüßt, sollten, wenn vergleichende Aussagen getroffen werden, zugehörige Daten und Methoden dargestellt werden. Im Fall von Mepolizumab wurden jedoch keinerlei Daten und Methoden zum indirekten Vergleich präsentiert. Daher ist die Aussage „Weiterhin geht aus einem indirekten Vergleich auf Basis der patientenindividuellen Daten der Studien METREX (MEA117106), METREO (MEA117113) und MATINEE (208657) sowie der publizierten Daten der Studien BOREAS und NOTUS hervor, dass Mepolizumab und Dupilumab gleichermaßen die Häufigkeit von Exazerbationen verringern.“ nicht nachvollziehbar. Diese Behauptung ist nicht durch vorgelegte Evidenz gestützt und daher nicht haltbar.	Der pharmazeutische Unternehmer gibt im Dossier an, einen indirekten Vergleich von Mepolizumab mit Dupilumab auf Grundlage der Daten aus den Studien METREX, METREO und MATINEE sowie publizierten Daten der Studien BOREAS und NOTUS über den Brückenkomparator Placebo + LAMA + LABA + ICS ergänzend darzustellen. Da der pharmazeutische Unternehmer diesen indirekten Vergleich jedoch nicht in Modul 4 des Dossiers darstellt, erfolgt keine Bewertung der Eignung für die Nutzenbewertung.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- I.5 -, Tabelle 2	Anmerkung: Aus Sicht von Sanofi ist die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „individualisierte Therapie“ nicht nachvollziehbar. Im gegenständlichen Anwendungsgebiet von Mepolizumab gibt es bereits mit Dupilumab eine innovative, leitlinienempfohlene Therapie mit belegtem Zusatznutzen (1), die als zVT für das gesamte Anwendungsgebiet von Mepolizumab in Frage kommt. Zwar kann Roflumilast unter bestimmten, durch die Zulassung stark eingeschränkten Bedingungen, i.e. chronische Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, grundsätzlich für wenige Patienten mit COPD in Betracht gezogen werden, allerdings sind hinsichtlich des Einsatzes von Roflumilast einige Aspekte zu bedenken. Ein klinisch relevanter Zusatznutzen von Roflumilast insbesondere gegenüber der in den Leitlinien empfohlenen Kombination aus langwirksamen Bronchodilatatoren und ICS ist beispielsweise nicht zu beurteilen, da in den vorliegenden Studien die Standardtherapie nicht fortgeführt wurde. Neben dem fehlenden klinischen Nachweis einer Wirksamkeit im vorliegenden Anwendungsgebiet weisen die Daten auf erhebliche	Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Vorliegend wurde die Leitlinie „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)“ aus dem Jahr 2024 identifiziert. Für COPD-Patientinnen und Patienten, die trotz einer Therapie mit einem langwirksamen Beta2-Agonisten (LABA), einem langwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) und einem inhalativen Kortikosteroid (ICS) weiterhin Exazerbationen aufweisen, kann gemäß der GOLD-Leitlinie die zusätzliche Gabe von Dupilumab (bei Eosinophilen ≥ 300 Zellen/µl und Symptomen einer chronischen Bronchitis) oder die zusätzliche Gabe von Roflumilast

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nebenwirkungen hin (2), was auch die hohe Therapieabbruchrate in der Versorgung unterstreicht (3). Insgesamt reicht der geringe Stellenwert des Wirkstoffs Roflumilast in der deutschen Versorgungsrealität aus Sicht von Sanofi nicht aus, um diesen als Teil der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachten. Somit stellt Dupilumab die einzige gezielte Therapieoption für COPD-Patienten mit erhöhten Eosinophilenwerten im Blut (≥ 300 Zellen/µl) als Add-On-Erhaltungstherapie dar, die für die Bewertung von Mepolizumab im obengenannten Anwendungsgebiet in Frage kommt. Vorgeschlagene Änderung: zVT: - LABA und LAMA und ICS und Dupilumab	(bei einem FEV1 Wert < 50 % und Symptomen einer chronischen Bronchitis) in Betracht gezogen werden. Die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) COPD aus dem Jahr 2021 führt aus, dass die Gabe von Roflumilast bei Patientinnen und Patienten mit COPD, die trotz Therapie mit LABA, LAMA und ICS weiterhin Exazerbationen aufweisen, möglich sei, sofern sie dem „chronische Bronchitis"-Phänotyp zuzuordnen sind und eine FEV1 < 50 % haben. Die AkdÄ verweist in ihrer schriftlichen Beteiligung ebenfalls darauf, dass bei Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, die unter optimierter Therapie häufiger exazerbieren und dem bronchitischen Phänotyp zuzuordnen sind, sowie einen FEV1-Wert von < 50 % haben, der Phosphodiesterase-4(PDE4)-Inhibitor Roflumilast eine weitere medikamentöse Therapieoption darstelle. Zudem sei Dupilumab als Add-On-Erhaltungstherapie für Patientinnen und Patienten mit COPD, die eine erhöhte Bluteosinophilie aufweisen, zugelassen. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird daher eine individualisierte Therapie unter Auswahl von LABA, LAMA, ICS und Dupilumab sowie LABA, LAMA, ICS und Roflumilast als zweckmäßige Vergleichstherapie für Mepolizumab als zusätzliche Erhaltungstherapie bestimmt. Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht. Für die

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Therapieentscheidung sind unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz insbesondere die Eosinophilenanzahl und der FEV1-Wert zu berücksichtigen.

Literaturverzeichnis

1. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: COPD). [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7060/2025-02-06_AM-RL-XII_Dupilumab_D-1086_BAnz.pdf.

2. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. Lancet. 2009;374(9691):685-94.

3. Meyer AC, Azabdaftari D, Albrecht I, Schild M, Kossack N, Richter LM, et al. Clinical and Economic Burden of COPD in Patients on Inhaled Triple Therapy in Germany - A Retrospective Claims Data Analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2025;20:3893-906.

5.7 Stellungnahme: AstraZeneca GmbH

Datum	06. Juli 2026
Stellungnahme zu	Mepolizumab/Nucala®
Stellungnahme von	*AstraZeneca GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AstraZeneca GmbH (im Folgenden AstraZeneca genannt) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V zu der am 15.06.2026 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Mepolizumab (Nucala®) Stellung (Projekt: A26-25, IQWiG-Berichte – Nr. 2261) [1]. Nucala ist angezeigt als zusätzliche Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem inhalativen Kortikosteroid (ICS), einem langwirksamen Beta2-Agonisten (LABA) und einem langwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) unzureichend kontrolliert ist [2, 3]. AstraZeneca entwickelt ein Produkt zur Behandlung der COPD und ist daher von dem Verfahren unmittelbar betroffen.	Die allgemeine Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.I.8	Anmerkung: Zu der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Individualisierte Therapie unter Auswahl von: • LABA und LAMA und ICS und Dupilumab • LABA und LAMA und ICS und Roflumilast Im Rahmen der G-BA-Beratung zu Mepolizumab in der Indikation COPD wurde Roflumilast als zVT festgelegt. Bei Roflumilast handelt es sich um einen oralen Phosphodiesterase-4-Hemmer (PDE-4-Hemmer), der als Add-on-Option für Patient:innen mit schwerer COPD, einem forcierten exspiratorischen Einsekundenvolumen (Forced Expiratory Volume in 1 Second, FEV1) < 50 % vom Soll (nach Anwendung eines Bronchodilatators), chronischer Bronchitis sowie häufiger Exazerbationshistorie zugelassen ist [4, 5].	Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Vorliegend wurde die Leitlinie „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)“ aus dem Jahr 2024 identifiziert. Für COPD-Patientinnen und Patienten, die trotz einer Therapie mit einem langwirksamen Beta2-Agonisten (LABA), einem langwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) und einem inhalativen Kortikosteroid (ICS) weiterhin Exazerbationen aufweisen, kann gemäß der GOLD-Leitlinie die zusätzliche Gabe von Dupilumab (bei Eosinophilen ≥ 300 Zellen/µl und Symptomen einer chronischen Bronchitis) oder die zusätzliche Gabe von Roflumilast

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) und die GOLD-Empfehlungen positionieren Roflumilast zurückhaltend als letzte Eskalationsstufe zu einer Triple-Therapie, wenn trotz ICS ein hoher Exazerbationsdruck fortbesteht. Die Evidenzqualität wird in der NVL als begrenzt beurteilt, der klinische Effekt als moderat eingestuft [6, 7]. Gleichzeitig treten unter Roflumilast häufig unerwünschte Wirkungen auf, die in der praktischen Anwendung einen limitierenden Faktor darstellen. Neben Diarrhoe und Gewichtsverlust sind insbesondere psychiatrische Komplikationen wie Schlafstörungen, Angstzustände, depressive Episoden und suizidale Gedanken ernstzunehmende Risiken. Die Therapie sollte daher stets engmaschig ärztlich begleitet werden [6-8]. Real-World-Daten unterstreichen diese Limitationen. In einer deutschen Versorgungsdatenanalyse, in welcher Patient:innen mit neu initiierter Triple-Therapie über zwei Jahre beobachtet wurden, erhielten trotz fortbestehender Exazerbationen lediglich 3,1% der Patient:innen eine Behandlung mit Roflumilast. Etwa zwei Drittel dieser Patient:innen (69%) brachen die Behandlung mit Roflumilast	(bei einem FEV1 Wert < 50 % und Symptomen einer chronischen Bronchitis) in Betracht gezogen werden. Die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) COPD aus dem Jahr 2021 führt aus, dass die Gabe von Roflumilast bei Patientinnen und Patienten mit COPD, die trotz Therapie mit LABA, LAMA und ICS weiterhin Exazerbationen aufweisen, möglich sei, sofern sie dem „chronische Bronchitis“-Phänotyp zuzuordnen sind und eine FEV1 < 50 % haben. Die AkdÄ verweist in ihrer schriftlichen Beteiligung ebenfalls darauf, dass bei Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, die unter optimierter Therapie häufiger exazerbieren und dem bronchitischen Phänotyp zuzuordnen sind, sowie einen FEV1-Wert von < 50 % haben, der Phosphodiesterase-4(PDE4)-Inhibitor Roflumilast eine weitere medikamentöse Therapieoption darstelle. Zudem sei Dupilumab als Add-On-Erhaltungstherapie für Patientinnen und Patienten mit COPD, die eine erhöhte Bluteosinophilie aufweisen, zugelassen. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird daher eine individualisierte Therapie unter Auswahl von LABA, LAMA, ICS und Dupilumab sowie LABA, LAMA, ICS und Roflumilast als zweckmäßige Vergleichstherapie für Mepolizumab als zusätzliche Erhaltungstherapie bestimmt. Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht. Für die

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	innerhalb der zweijährigen Beobachtungszeit wieder ab [9]. Diese Ergebnisse decken sich mit Beobachtungen einer dänischen Registerstudie, in welcher 72% der Patient:innen die Behandlung mit Roflumilast innerhalb eines Jahres abbrachen [10]. Die beobachtete geringe Inanspruchnahme und niedrige Persistenz spiegeln die selektive, schwach empfohlene Positionierung von Roflumilast in NVL und GOLD wider. Die NVL weist zudem explizit darauf hin, dass keine klinischen Studien vorliegen, die die Wirksamkeit von Roflumilast als Add-on speziell zu einer Triple-Therapie untersuchen [6]. Obgleich Roflumilast für einige Patient:innen eine zugelassene und in Leitlinien genannte Therapieoption darstellt, ist der Einsatz als Add-on Therapie zu LAMA+LABA+ICS oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA vor dem beschriebenen Hintergrund weder als in der Versorgung etablierter noch als evidenzbasiert geeigneter Referenzmaßstab anzusehen. Die Kriterien einer zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach Ansicht von AZ für Roflumilast im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht erfüllt.	Therapieentscheidung sind unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz insbesondere die Eosinophilenanzahl und der FEV1-Wert zu berücksichtigen.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: AstraZeneca spricht sich gegen die Einbeziehung von Roflumilast in die zVT aus.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), *Mepolizumab (COPD) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V DOSSIERBEWERTUNG Projekt: A26-25 Version: 1.0 Stand: 10.06.2026 IQWiG-Berichte – Nr. 2261 DOI: 10.60584/A26-25*. 2025.

2. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK), *Fachinformation: Nucala® 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Stand: Februar 2026)*. 2026.

3. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK), *Fachinformation: Nucala® 100 mg Injektionslösung im Fertigpen/in einer Fertigspritze / Nucala® 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: Februar 2026)*. 2026.

4. AstraZeneca AB, *Fachinformation: Daxas® 250 mg Mikrogramm Tabletten (Stand: November 2023)*. 2023.

5. AstraZeneca AB, *Fachinformation: Daxas® 500 mg Mikrogramm Filmtabletten (Stand: November 2023)*. 2023.

6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), *Nationale VersorgungsLeitlinie COPD. 2021; 2. Auflage, Version 1. AWMF-Register-Nr. nvl-003*. 2021.

7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2026 Report)*. 2026.

8. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP), *S2k-Leitlinie Fachärztliche Diagnostik und Therapie der COPD 2026*. 2026.

9. Meyer, A.C., et al., *Clinical and Economic Burden of COPD in Patients on Inhaled Triple Therapy in Germany - A Retrospective Claims Data Analysis.* Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2025. **20**: p. 3893-3906.

10. Salvesen Ø, N.U., et al., *Roflumilast Usage from 2010 to 2016: A Danish Nationwide Drug Utilization Study.* Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2018. **123**(3): p. 314-319.

5.8 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.07.2026
Stellungnahme zu	Mepolizumab (Nucala)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Charlottenstraße 59* *10117 Berlin* *Tobias Herden, Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Juni 2026 eine Nutzenbewertung zu Mepolizumab (Nucala) von GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG veröffentlicht. Mepolizumab ist unter anderem zugelassen als zusätzliche Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patient:innen mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert ist. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl von LABA und LAMA und ICS und Dupilumab, LABA und LAMA und ICS und Roflumilast fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorlägen. Der Hersteller beansprucht keinen Zusatznutzen.	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

hier: Mepolizumab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. Juli 2026
von 10:00 Uhr bis 10:50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Plesnila-Frank

Herr Westermayer

Frau Dr. Claussen

Frau Wagner

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Atemwegsliga e. V.**:

Herr Dr. Kardos

Herr Prof. Criée

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)**:

Herr Prof. Dr. Koczulla

Herr Dr. Zeeuw

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

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Herr Dr. Andermann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**:

Herr Cöster

Herr Dr. Vucenovic

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

Frau Dr. Kurucz

Herr Dr. Möcker

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Herr von Born

Herr Ritter

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

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Einen schönen guten Morgen, meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit Mepolizumab in der Indikation COPD. Es handelt sich um ein neues Anwendungsgebiet. Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 10 Juni 2026.

Wir haben Stellungnahmen erhalten vom pharmazeutischen Unternehmer GlaxoSmithKline, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, von AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer GlaxoSmithKline müssten anwesend sein Frau Plesnila-Frank, Herr Westermayer, Frau Claussen und Frau Wagner, für die Deutsche Atemwegsliga Herr Dr. Kardos und Herr Professor Criée – er ist noch nicht da – , für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin Herr Professor Dr. Koczulla und Herr Dr. Zeeuw, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Mühlbauer – er ist noch nicht da – und Herr Dr. Andermann, für Boehringer Ingelheim Pharma Herr Cöster und Herr Dr. Vucenovic, für Sanofi-Aventis Deutschland Frau Dr. Kurucz und Herr Dr. Möcker, für AstraZeneca Herr von Born und Herr Ritter sowie für den vfa Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Frau Plesnila-Frank (GlaxoSmithKline): Das mache ich.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Dann haben Sie das Wort.

Frau Plesnila-Frank (GlaxoSmithKline): Herzlichen Dank. – Sehr geehrte Frau Dr. Optendrenk! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung. Wir freuen uns über die Möglichkeit, mit Ihnen über Mepolizumab in der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung, kurz COPD, zu sprechen. Mit mir zusammen hier im Raum in München sind Frau Dr. Claussen aus der Medizin, Frau Wagner aus dem Market Access und Herr Westermayer aus der Biostatistik. Mein Name fiel gerade schon, Carlotta Plesnila-Frank. Ich leite bei GSK den Bereich Market Access Specialty Care. Aufgrund einer technischen Besonderheit werde leider immer ich angezeigt, aber die Kollegen sind genauso hier und willig zu antworten, wenn es zu Fragen kommt.

Mepolizumab ist ein gezielt an Interleukin-5 bindender monoklonaler Antikörper, der die Zahl eosinophiler Granulozyten im Blut reduziert. Aufgrund dieses Wirkmechanismus ist Mepolizumab bereits seit vielen Jahren zur Behandlung eosinophil geprägter Erkrankungen zugelassen und wurde im Rahmen des AMNOG-Verfahrens bereits mehrfach bewertet, das erste Mal genau vor zehn Jahren im schweren Asthma. Insofern ist einigen von Ihnen der Antikörper schon bekannt.

Nun ist Mepolizumab auch als zusätzliche Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit COPD zugelassen. Die Fachinformation spezifiziert hier, dass eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut vorliegen muss und dass die COPD trotz einer Dreifachtherapie aus ICS, LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist. Mepolizumab ist demnach eine gezielte Therapie für eine kleine, jedoch schwer an COPD erkrankte Patientengruppe. Ich möchte kurz die Krankheitslast von COPD-Patientinnen und -Patienten adressieren und dann zu den

Studienergebnissen von Mepolizumab im Lichte der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sprechen.

Die COPD ist als chronische, in der Regel progrediente Atemwegserkrankung durch belastende Symptome gekennzeichnet, wie vor allem die chronische Atemnot, Husten und Auswurf, die zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität führen. In Deutschland sind drei Millionen erwachsene Patientinnen und Patienten betroffen. Zu der Verschlechterung der Erkrankung in Bezug auf Morbidität und Mortalität tragen vor allem Exazerbationen bei, also die akute Verschlechterung der Symptome über mehrere Tage hinweg, die häufig eine zusätzliche medikamentöse Intervention benötigen. Eine Hospitalisierung aufgrund einer schweren Exazerbation markiert oft den Wendepunkt im Krankheitsverlauf – mit einem erheblichen Risiko für erneute Hospitalisierungsaufenthalte, mit verschlechterter Prognose und erhöhter Sterblichkeit. Die primären Therapieziele umfassen daher die Reduktion von Symptomen, die Verbesserung der Lebensqualität und die Prävention von weiteren Exazerbationen und Hospitalisierungen.

Nach Versagen der Dreifachtherapie stehen nun die neu zugelassenen Biologika Dupilumab und Mepolizumab und der seit Langem erhältliche PDE-4-Hemmer Roflumilast zur Verfügung, wobei Roflumilast in der Versorgungsrealität aufgrund seiner erheblichen Nebenwirkungen nur eine sehr untergeordnete Rolle spielt. Die nationale Versorgungsleitlinie stuft die Evidenzqualität für Roflumilast als gering ein, und auch die internationale Goldleitlinie spricht nur eine schwache Empfehlung aus.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat im März 2025 das zum damaligen Zeitpunkt neu in der COPD zugelassene Dupilumab als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert. Grundsätzlich ist die Benennung neuer Therapien als zVT oder Teil der zVT zu begrüßen, weil dies ein starkes Signal für die Versorgung von Patientinnen und Patienten ist. Da dementsprechend aber die vorliegende umfangreiche Evidenz aus den Phase-III-Studien von Mepolizumab nicht berücksichtigt werden kann, beanspruchen wir im Sinne des AMNOG keinen Zusatznutzen. Nichtsdestotrotz haben wir in unserem Dossier die wichtigsten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte dargestellt, um den Wert von Mepolizumab in der COPD aufzuzeigen. Die Frage ist also, welchen Mehrwert Mepolizumab für COPD-Patientinnen und -Patienten bringt.

Die Wirksamkeit wurde in den drei Phase-III-Studien, MATINEE, METREX und METREO nachgewiesen, alle drei placebokontrolliert mit optimierter Hintergrundtherapie. Die aktuelle, die Zulassung begründete Studie MATINEE, zeigt eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der Exazerbationsrate. Die Zeit bis zur ersten Exazerbation war signifikant verlängert, im Median um etwa drei Monate. Die metaanalytische Zusammenfassung der drei Studien bestätigt einen beträchtlichen Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Exazerbation.

Besonders hervorheben möchte ich die Reduktion der Hospitalisierungen. Wie bereits erwähnt, ist eine Hospitalisierung für COPD-Patienten ein kritischer Wendepunkt. In der MATINEE-Studie reduzierte Mepolizumab die Rate der Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erfordern, um 35 Prozent, ein statistisch signifikanter Vorteil von hoher Patientenrelevanz. Zur Sicherheit von Mepolizumab muss man nach Jahren der Erstzulassung, glaube ich, nicht mehr viel sagen. Es zeigt sich auch in den COPD-Studien ein sehr gutes Verträglichkeitsprofil, keine neuen Auffälligkeiten. Ein zusätzlicher Vorteil dieses Antikörpers ist sicherlich die Gabe alle vier Wochen.

Zusammenfassend ist Mepolizumab eine wichtige neue Therapieoption für eine sehr kleine Patientengruppe innerhalb der COPD mit hoher Krankheitslast. – Jetzt freuen wir uns auf Ihre Fragen und die Diskussion. Danke schön.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. Ich begrüße jetzt auch Herrn Professor Mühlbauer, der inzwischen anwesend ist. Herzlich willkommen. Bei allen anderen, die noch

technische Probleme haben, haben wir den Support angefordert. Herr Kardos, wir schauen, ob wir Sie irgendwie entstummen können, ob das an uns oder an einer anderen Stelle liegt.

Ich beginne mit einer Frage, und danach geben wir das Feuer frei. Ich hätte eine Frage an die Kliniker, weil es für uns, glaube ich, ein guter Hinweis aus der Praxis ist, wie Patientinnen und Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet und trotz einer Kombinationstherapie aus ICS, LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist, derzeit im klinischen Alltag behandelt werden. Das wäre, glaube ich, eine gute Ergänzung. Herr Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Guten Tag in die Runde. Das Problem lag definitiv bei mir und nicht an Ihrem System. Es funktioniert jetzt alles wunderbar. Also einen herzlichen Gruß von mir, bitte schön. – Ich will mich nicht vordrängen. Sie haben eine Frage gestellt, und man könnte es gleich verknüpfen, wenn die Kliniker Ihre Frage beantworten. Das, was uns eben vorgestellt wurde, haben wir alles gesehen. Meine Frage wäre, und das ist vielleicht gleich an die Kliniker weiterzuleiten: Wieso spiegeln sich diese Effekte, die man in diesen Studien gesehen hat, nicht in einer verbesserten Lebensqualität wider und wie heißt der Symptomscore? Das heißt also, meine Frage an die Kliniker würde sich anschließen. „Reißt“ man – in Anführungszeichen – mit diesem Medikament tatsächlich noch etwas?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank für die Ergänzung meiner Frage. Ich gebe weiter an Herrn Dr. Zeeuw. Bitte.

Herr Dr. Zeeuw (DGP): Die Frage ist, wie man heute Patienten mit COPD behandelt, die trotz einer Dreifachtherapie inhalativ mit ICS, LABA/LAMA weiterhin Exazerbationen haben. Aktuell, wenn wir einmal die Biologika ausklammern, heißt das Tabakentwöhnung, Überprüfung des Impfstatus, Atemphysiotherapie/Reha, und ansonsten bekommen die immer wieder Kortison-Tabletten. Das heißt, wenn jemand drei Exazerbationen im Jahr hat, muss er entweder wegen einer solchen schweren Exazerbation ins Krankenhaus oder er bekommt immer wieder Kortison-Tabletten, und die Biologikatherapie, die darauf zielt, Exazerbationen zu reduzieren, hat ein deutlich günstigeres Sicherheitsprofil als die wiederholte Gabe von Kortison. Da brauchen wir über Osteoporose, Diabetes usw. nicht groß zu reden. Das wissen Sie alle. Das bedeutet, für uns ist diese Biologikaoption die erste neue Option nach Impfungen, Tabakentwöhnung, Reha usw., um wirklich pharmakologisch an der Entzündung anzusetzen.

Ich will gleich noch etwas zu der Frage Eosinophilie und Lebensqualität, Symptomlast sagen. Wir reden über COPD und nicht über Asthma. Das sind klinisch zwei völlig entgegengesetzte Krankheitsbilder. Wenn ich beim Asthma eine Inflammation, also eine Entzündung behandle, dann behandle ich wirklich die Ursache des Asthmas. Das bedeutet, meine antiinflammatorische Therapie hat neben der Reduktion der Exazerbation immer auch eine Verbesserung der Lungenfunktion und eine Verbesserung der Symptomatik zur Folge. Denn dem Asthma liegt genau diese eosinophile Entzündung zugrunde. Also ich behandle beim Asthma die Ursache der Krankheit.

Bei der COPD ist das anders. Da ist eine neutrophile Entzündung vorherrschend, da gibt es zerstörtes Gewebe, das unwiederbringlich verloren ist. Das bedeutet, wenn ich da die Eosinophilien sehe, dann sehe ich die vor allem als Marker für ein Risiko für häufige Exazerbationen, insbesondere, wenn die Eosinophilenzahl sehr stark schwankt, das heißt, wenn die nicht immer niedrig ist, sondern wenn sie einmal hoch ist, zum Beispiel in der Exazerbation, und dann wieder niedrig. Das ist also kein Dauerzustand, sondern ein dynamischer Prozess. Das bedeutet, wenn ich diesen Baustein mit einer Pharmakotherapie angehe, dann habe ich nicht das gesamte Krankheitsbild plötzlich behandelt, sondern spezifisch den Faktor, der mit dem Exazerbationsrisiko verknüpft ist, im Blick, und das ist auch mein Zielparameter.

Das bedeutet, wenn ich einen Patienten mit COPD unter einer Trippeltherapie, der Eosinophile von 300 hat, auf ein Biologikum einstelle, kann ich nicht nach drei Monaten sagen, na ja, wenn Sie mir jetzt nicht sagen, Ihnen geht es viel besser, Sie haben viel weniger Beschwerden, und ich sehe, die Lungenfunktion ist besser, setze ich es wieder ab. Denn mein Ziel ist die Reduktion der Exazerbationen, und die ist in den Studien belegt. Aber ich habe keinen klinisch fassbaren Nutzen, den mir ein Patient zurückspiegeln kann, sondern es ist Exazerbationsrisiko. Das ist der Zielparameter.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Vielen Dank. Ich habe jetzt in der Reihenfolge Herrn Professor Koczulla, Herrn Dr. Andermann und Herrn Kardos.

Herr Prof. Dr. Koczulla (DGP): Vielleicht ergänzend zu dem, was Herr Zeeuw gesagt hat: Mit der Reduktion der Exazerbationen sollte man erwarten, wenn man lange genug schaut, dass das auch ein Signal auf die Mortalität hat; denn wir wissen, dass Exazerbationen auch mit der Mortalität vergesellschaftet sind. Je mehr Exazerbationen auftreten, desto schneller versterben die Patienten. Des Weiteren ist es so, dass wir ein Patientenkollektiv haben, das schon eine extrem hohe Krankheitslast hat, sodass es extrem schwierig ist, Lebensqualitätsdaten herauszuarbeiten.

Sie hatten gezielt nach den Eosinophilen gefragt. Die Daten zu den Eosinophilen schwanken stark. Das heißt, wir haben in den Studien, die es gibt, Patienten bis zu 30 Prozent, die erhöhte Eosinophilen haben. Aber die Wahrheit liegt wahrscheinlich im Bereich zehn, 15, 20 Prozent. Natürlich kommt es immer darauf an, welches Kollektiv man sich anschaut. Da haben wir letztendlich insofern ein Problem, als dass die Eosinophilen an vielen Stellen nicht gemessen werden. Das heißt, wenn wir in die Praxisdaten schauen, haben wir, obwohl es anders proklamiert wird, Daten von 7 Prozent, wo niedergelassene Kollegen die Eosinophilen als Biomarker messen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Andermann.

Herr Dr. Andermann (AkdÄ): Tim Andermann ist mein Name. Ich bin Oberarzt an der Charité und hier für die Arzneimittelkommission der Ärzteschaft eingeschaltet. Ich verstehe mich auch als Kliniker, deshalb fühlte ich mich gerade angesprochen, als die Stimme der Kliniker verlangt wurde. Die beiden Einschätzungen meiner Vorredner sind komplett richtig, doch man muss sagen, dass die Impfung und die Tabakentwöhnung die ersten Maßnahmen sind. Man wird häufig auch eine kurzzeitige Prednisolon-, also Cortison, -orale Stoßtherapie bei Patienten empfehlen, die in der Regel zu einer raschen Verbesserung führt. Das Osteoporoserisiko oder die Nebenwirkungen würde ich etwas niedriger einschätzen, da es häufig nur eine sehr kurze Stoßtherapie ist und nur die wenigsten Patienten auf einer Prednisolon-Therapie bleiben. Das ist eher kein gängiges Konzept, COPD-Patienten dauerhaft mit Prednisolon zu behandeln, sondern wenn, dann häufig nur für fünf Tage oder etwas länger.

Wenn man sich die Eosinophilen anschaut, ist es schon so, dass wir das standardmäßig in der Klinik bei allen Patienten im Differential-Blutbild sowohl in der Exazerbation als auch in der stabilen Phase messen und genau diese schon beschriebene Fluktuation oder Schwankungen in der Eosinophilenbreite beobachten. Für uns ist noch unklar, was quasi ursächlich und was ein Bystandereffekt in der Exazerbation ist. Ich denke, die Blockierung mit Antikörpern ist dann besonders effektiv, wenn dauerhaft Eosinophile erhöht sind und man eine merkliche, sage ich einmal, Abräume der gesamten Eosinophilen merken kann.

Was auch schon gesagt wurde, man kann für den Patienten keinen super Benefit anbieten, da die Lebensqualitätsparameter nicht so merklich oder messbar sind oder in der Studie auch nicht gezeigt wurden. Also diese Reduktion von 1,2 pro Jahr auf 1,0 um ungefähr 20 Prozent, wie das gezeigt wurde, ist für den einzelnen Patienten nicht so deutlich. Wenn man das ganze Patientenkollektiv betrachtet, ist es insgesamt ein statistischer Effekt. Wie groß der dann für den einzelnen Patienten zum Tragen kommt, ist sicherlich, wie schon angemerkt, beim Asthma eine völlig andere Geschichte. Da ist es wirklich das Ursächliche, die Inflammation

herauszunehmen, und die ganzen strukturellen Veränderungen in der Lunge sind dort noch nicht so eingetreten. Beim COPD, wie schon angemerkt, ist es eine chronische, häufig seit Jahrzehnten bestehende Erkrankung, und die Einflussnahme ist deutlich geringer als beim Asthma, muss man sagen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Kardos, bitte.

Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga): Guten Morgen, ich hoffe jetzt klappt es mit dem Ton. – Aus Sicht des niedergelassenen Arztes möchte ich kurz ergänzen. Bei uns sind ungefähr 15 Prozent aller COPD-Patienten. Wir sind eine relativ große Vierer-Praxis mit COPD, die für eine Biologika-Therapie anhand der Biomarker geeignet ist.

Zur zweiten Frage, warum die Lebensqualität nicht nachweisbar verbessert werden kann, ist vieles zu sagen. Das Erste ist ein statistisches Problem. Wir haben nach einer einzigen Exazerbation eine Verschlechterung der Lebensqualität, die mindestens sechs Wochen nach Beendigung der Exazerbation anhält – Paul Jones hat dazu Arbeiten veröffentlicht – und möglicherweise nicht mehr auf das Niveau zurückkommt, was zuvor war. In einer Einjahresstudie, in der vielleicht bei dem einzelnen Patienten die Exazerbationsfrequenz nicht gesenkt werden konnte, weil er in diesem Jahr noch die zwei Exazerbationen gehabt hat, kommt das in der Lebensqualität wahrscheinlich gar nicht zum Tragen. Wenn man bei Lebensqualitätsdaten, was sehr schwierig zu erheben ist, nachweisen wollte, dass ein Benefit vorhanden ist, dann würde man eine Drei- bis Vierjahresstudie durchführen lassen müssen, damit man sieht, dass dieser Patient in dieser Vierjahresperiode tatsächlich weniger Exazerbationen gehabt hat und die sich ohnehin verschlechternde Lebensqualität – COPD ist eine progressive Erkrankung – langsam besser oder weniger schlechter wird, weniger progrediert.

Ich möchte einen wichtigen Hinweis ansprechen: Wir haben hier Durchschnittsdaten, und im Mittel ist es so, wie gesagt, wir sollen und betreiben auch personalisierte Medizin. Ich könnte hier Kasuistiken zeigen, wo der eine Patient auf das eine Biologikum nicht reagiert hat. Der andere Patient musste Roflumilast absetzen oder war sehr happy damit. Unser Interesse ist, dass alle drei zugelassenen, mit Studien belegten, wirksamen Möglichkeiten zur Behandlung der COPD bei Patienten, die auf die Tripletherapie nicht ausreichend ansprechen, eine Auswahl von Medikamenten haben und individuell behandeln können

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Mühlbauer noch einmal.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Das, was der Kollege Kardos zuletzt gesagt hat, möchte ich noch einmal klarstellen. Wir sitzen hier nicht, um über die Zulassung oder Nichtzulassung dieses Medikaments zu beraten. Das ist zugelassen, ist im Markt und von jedem ärztlichen Kollegen verschreibungsfähig. Wenn wir hier zu einem eher negativen Bild kommen, heißt das noch lange nicht, dass das für den individuellen Therapieversuch bei einem einzelnen Patienten nicht mehr möglich ist. Wir sollen letztendlich bewerten, was der therapeutische Stellenwert, was der Zusatznutzen in der Versorgungsrealität ist. Da, finde ich, muss man schon noch einmal, das hat Herr Kollege Andermann eben gesagt, darauf verweisen, selbst die Exazerbationsrate, die signifikant verbessert war, ist für mich persönlich, der ich kein Pneumologe bin, ein sehr geringer Unterschied von 1,25 auf 0,98. Das ist für den Patienten, auch wenn das ein Durchschnittswert ist, kaum zu erfahren. Also, wir sprechen hier über den Zusatznutzen in der Versorgungsrealität und nicht über die Zulassung. Das heißt, wenn hier eine eher negative Bewertung herauskommt, heißt das keineswegs, dass das Medikament nicht mehr zur Verfügung steht.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Koczulla.

Herr Prof. Dr. Koczulla (DGP): Wir haben häufig die Brille, zumindest in meinem Fach, auf, dass wir den schwer erkrankten Patienten sehen. Hier sind vor Kurzen, das heißt vor wenigen

Tagen, die Daten zur PACE Recovery-Studie herausgekommen, die relativ deutlich zeigen, es gibt Patienten, die erhöhte Eosinophile haben, die durch die Steroidtherapie eine Senkung der Eosinophilen erfahren, das ist ganz natürlich, aber kurze Zeit später wieder erhöhte Eosinophile haben, und das sind nachweisbar Prädiktoren für die Exazerbation. Dieser Unterschied mag gering erscheinen. Für mich spielt er pneumologisch doch eine durchaus erhebliche Rolle, weil das summiert bedeutet, dass die Patienten Exazerbationen haben, und das ist so etwas wie der Herzinfarkt im pneumologischen Bereich. Das kann tödlich sein. Insofern ist auch diese Reduktion von 20 oder 30 Prozent bei den schweren Exazerbationen für mich klinisch eine sehr wichtige Tatsache, die dort zum Tragen kommt.

Zum anderen haben wir gerade von der personalisierten Medizin gesprochen. Es ist eine kleine Zahl von Patienten, und man hat damit, wie Dr. Kardos eben gesagt hat, die Möglichkeit, sich der Thematik möglicherweise spezifischer zu nähern, das heißt chronische Bronchitis oder nicht chronische Bronchitis. Hier haben wir noch einmal klinische Phänotypisierungen, die meines Erachtens eine Rolle spielen.

Wie gesagt, ich möchte noch einmal darauf aufmerksam machen, dass zwar die Steroid-Therapie kurzfristig die Exazerbationen behandelt, aber wir in dieser PACE-Studie deutlich gesehen haben, dass dann die Eosinophilen wieder ansteigen, und das ist meines Erachtens ein sehr wichtiger Faktor, dass man dort dann therapeutisch einschreiten kann.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Zeeuw.

Herr Dr. Zeeuw (DGP): Auf zwei Punkte möchte ich noch eingehen, zum einen auf die Einschätzung, dass Steroidstöße im Hinblick auf langfristige Nebenwirkungen praktisch unbedeutend sind. Es gibt eine Arbeit von Heatley 2023 im „Thorax“. Er hat sich angeschaut, wenn Menschen einen einzigen Kortisonstoß, wir reden über diese 40 Milligramm für fünf Tage, erhalten, wie es dann mit den Risiken aussieht, und das Risiko, einen Katarakt zu entwickeln, ist nach einem einzigen Steroidstoß um 50 Prozent erhöht. Das Risiko, eine Lungenentzündung zu bekommen, ist nach einem einzigen Steroidstoß um 50 Prozent erhöht. Das Risiko, im Laufe der Zeit ein Schlafapnoe-Syndrom zu entwickeln, ist nach einem einzigen Steroidstoß um 50 Prozent erhöht, und das Risiko für Osteoporose ist nach einem einzigen Steroidstoß auch schon um 25 bis 30 Prozent erhöht. Diese Steroidstöße sind der Standard der Therapie der COPD. Es ist korrekt, dass es keine Dauertherapie ist, nur diese Stöße für sich genommen bergen selbstverständlich ein Nebenwirkungsrisiko.

Ein anderer Aspekt, den ich aufgreifen möchte, ist die Frage der Reduktion der Exazerbationen und ob man das als starken Effekt einordnen kann. Man muss sich im Klaren darüber sein, dass wir hier nicht von therapienaiven Patienten in der Placebogruppe reden, sondern dass die im Laufe der letzten 20 Jahre schon auf eine auf Exazerbationsrisikoreduktion getrimmte Therapie eingestellt sind, das heißt, beginnend mit den lang wirksamen Betaagonisten. Die haben zum ersten Mal in den Neunzigerjahren überhaupt etwas am Exazerbationsrisiko getan. Dann kam die LAMA-LABA-Kombination, also zwei atemwegserweiternde Wirkstoffe, die das Exazerbationsrisiko noch einmal reduziert haben.

Dann haben wir seit ungefähr fünf Jahren die Tripletherapie bei der COPD, das heißt das inhalative Steroide on top, wiederum eine Exazerbationsreduktion. Wenn wir jetzt sehen, dass die Placebogruppe 1,25 Exazerbationen im Durchschnitt pro Jahr hat, dann muss man sich klarmachen, wir kommen da von ungefähr fünf Exazerbationen, die wir vor 15 bis 20 Jahren gesehen haben, und sind jetzt in der Placebogruppe in einem Kollektiv, das schon das optimale Therapieregime im Jahr 2023 hatte. Dann sind das nur noch 1,25. Selbst dann noch einmal eine Reduktion um 25 Prozent hinzubekommen, das ist ein Effekt, den ich on top sehe und nicht in einem therapienaiven Kollektiv.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Kardos, bitte.

Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga): Ich glaube auch, dass dieser Add-on-Effekt ganz enorm wichtig ist. Wir haben viele Möglichkeiten, die Exazerbationshäufigkeit zu reduzieren.

Das sind die Impfungen, das ist die Schulung usw. Wenn das alles addierbar wäre, kämen wir auf weit über 100 Prozent. Die Tatsache, dass wir in einer optimal empfundenen Behandlung das Risiko noch weiter senken können, ist schon sehr wichtig. Es gibt eine Studie aus Großbritannien. Acht, neun Jahre lang wurden Patienten beobachtet, die in diesem Zeitraum maximal dreimal eine Stoßtherapie gehabt haben. Da hat man auch massive Nebenwirkungen gesehen. Einige Patienten reagieren subjektiv über die Reduktion der Exazerbationen, was übrigens in der Praxis beim Einzelpatienten bei diesen voll ausbehandelten Patienten außerordentlich schwierig zu erfassen ist, die wirklich im Hinblick auf die Lebensqualität profitieren, sodass ich denke, dass der Patient im Rahmen der personalisierten Medizin mit dem Medikament behandelt werden sollte, das ihm im Hinblick auf die Reduktion der Exazerbationen und die dazu gewonnene Lebensqualität nachweisbar bekommt, wenn es möglich ist.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Nur eine kleine Anmerkung zu den sicher richtigen Darstellungen von Kollegen Zeeuw: Sie haben von 50 Prozent Reduktion gesprochen. Das fordert mich natürlich als Pharmakologen etwas heraus. Das sind relative Reduktionen, das muss man sagen. Auch da ist der Effekt – sagen wir – relativ oder absolut zu betrachten. Ich frage aber jetzt noch etwas weiter, weil ich glaube, wir sind uns eigentlich fast alle ziemlich einig. Es gibt einen Antikörper, das Dupilumab. Das ist in dieser Indikation zugelassen, war es tatsächlich bei der Planung der Studie nicht. Das haben wir in unseren Kommentaren angemerkt. Meine Frage wäre: Warum gibt es, wenn wir schon über den therapeutischen Stellenwert in der täglichen Praxis sprechen, keinen konsequent und nach wissenschaftlichen Kriterien durchgeführten und zu Ende geführten indirekten Vergleich zwischen Dupilumab und Mepolizumab? Das würde mich durchaus interessieren. Meines Wissens gibt es irgendwie ein Kongress-Abstract, aber mehr bisher nicht. Ist da etwas in Arbeit?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Diese Frage wird sich wahrscheinlich eher an den Hersteller wenden, dann würde ich die Debatte in diese Richtung lenken wollen, Herr Professor Mühlbauer, und den pharmazeutischen Unternehmer fragen, ob er in dieser Runde dazu überhaupt etwas sagen kann und möchte. Ansonsten können Sie die Frage auch bilateral klären, wenn Sie es hier nicht sagen wollen. Herr Westermayer, Sie wollten dazu etwas sagen?

Herr Westermayer (GlaxoSmithKline): Ja. – Wir haben intern einen indirekten Vergleich durchgeführt. Auf den haben wir im Modul 4 hingewiesen. Aufgrund der methodischen Limitationen, die wir bei dem indirekten Vergleich in Bezug auf die Anforderungen des AMNOG sehen, haben wir auf eine Darstellung im Modul 4 verzichtet, die Kritik des IQWiG allerdings aufgenommen und den indirekten Vergleich methodisch und inhaltlich ausführlich in der Stellungnahme dargestellt.

Kurz zusammenfassend: Die hauptmethodischen Einschränkungen, die wir sehen, sind, dass wir aufseiten des Dupilumab nur aggregierte Daten zur Verfügung haben, was schon ein Ausschlusskriterium für einen sachgerechten indirekten Vergleich darstellt. Weiter wurde unser indirekter Vergleich auf die Exazerbationen und die Lebensqualität fokussiert und stellt keine Sicherheitsergebnisse dar. Insgesamt halten wir den indirekten Vergleich im Rahmen der Nutzenbewertung für nicht relevant oder ausreichend bewertungsrelevant. Nichtsdestotrotz haben wir ihn dargestellt, und wenn man sich die Ergebnisse anschaut, sieht man leichte numerische Vorteile in diesem indirekten Vergleich für Mepolizumab bezüglich der Exazerbationen, leichte Nachteile in Bezug auf SGRQ, also die Lebensqualität insgesamt, aber keine signifikanten Ergebnisse, die bewertungsrelevant für die Beurteilung des Zusatznutzens wären.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Ich habe jetzt dazu Frau Schultz und anschließend Herrn Kranz.

Frau Schultz: Meine Frage geht in die gleiche Richtung, auch an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben jetzt ausgeführt, warum Sie diesen einen mit der Stellungnahme nachgereicht haben. Wir haben uns gefragt, es gibt einen veröffentlichten adjustierten indirekten Vergleich dieser beiden Wirkstoffe, warum Sie den für die Nutzenbewertung nicht herangezogen haben. Können Sie uns das erläutern?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Westermayer, bitte.

Herr Westermayer (GlaxoSmithKline): Ich bin mir jetzt nicht sicher. Es gibt mehrere unterschiedliche indirekte Vergleiche, die für den Vergleich von Mepolizumab und Dupilumab durchgeführt worden sind. Den von uns durchgeführten habe ich erläutert. Die anderen sind, wie Sie sagen, publiziert. Nach meinem Kenntnisstand basieren die alle auf aggregierten Daten, sind also auch unter dem methodischen Aspekt nicht ausreichend für eine Nutzenbewertung, oder zumindest nach der üblichen Bewertungspraxis würden diese indirekten Vergleiche auch nicht herangezogen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Dann würde ich jetzt Herrn Kranz vom IQWiG dazu holen.

Herr Dr. Kranz: Vielleicht noch einmal zur Klarstellung bzw. hat mich das gerade doch etwas überrascht. Also indirekte Vergleiche auf der Basis aggregierter Daten nach der Bucher-Methode werden durchaus im AMNOG herangezogen. Patientenindividuelle Daten sind dafür nicht zwangsläufig notwendig. So habe ich Ihren indirekten Vergleich eigentlich auch verstanden. Es ist zwar eine Adjustierung für Baselinefaktoren vorgenommen, im Anschluss aber nichtsdestotrotz ein indirekter Vergleich über einen Brückenkomparator durchgeführt worden, sodass sich dieser indirekte Vergleich nicht zwangsläufig für das AMNOG disqualifiziert. Daher ist es bedauerlich, dass dieser indirekte Vergleich in Modul 4 und der Stellungnahme nicht vollständig gemäß den Modulvorlagen aufbereitet wurde, sodass er durch uns nicht überprüfbar ist und für die Fachöffentlichkeit und die Patientinnen und Patienten weiterhin nicht zur Verfügung steht.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Westermayer, wollen Sie dazu noch etwas sagen?

Herr Westermayer (GlaxoSmithKline): Ja, ganz kurz. Die Inhalte, die wir in der Stellungnahme dargestellt haben, sind zumindest, was die Ergebnisse angeht, vollständig. Die Studienunterlagen, die wir schon in Modul 5 eingereicht haben, sind der Stellungnahme beigefügt.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Gut. Dann hatte ich vorher noch zwei Wortmeldungen, die ich jetzt nicht abwimmeln möchte, Herrn Andermann und Herrn Kardos.

Herr Dr. Andermann (AkdÄ): Das war quasi noch einmal zur Exazerbationshäufigkeit. Ich weiß nicht, ob wir das gerade noch besprechen oder ob wir schon weiter sind. Ich meine, wenn wir unter der Therapie der letzten 15 Jahre von fünf Exazerbationen pro Jahr auf 1,25 kommen, klar, dann ist der Effekt etwas kleiner, muss man sagen. Mein Punkt war nur, dass bei Asthma der Effekt von Mepolizumab viel größer und auch lebensqualitätsverbessernd ist. Bei COPD sind wir durch die letzten 15 Jahre schon relativ weit gekommen, und im Vergleich ist dann der Effekt für die Erkrankung geringer.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Danke. – Herr Dr. Kardos noch.

Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga): Ich wollte nur noch einmal auf die personalisierte Medizin hinweisen. Wenn wir Head-to-Head- oder Gruppenvergleiche anschauen, mag das als Mittelwert nach entsprechender Adjustierung der Daten – – Wir haben gehört, es geht auch mit den Daten, was herauskommt. Der individuelle Patient reagiert individuell. Es steht auch in den Leitlinien für Asthma und COPD, dass man besonders bei Einleitung der Biologikatherapie – ein teures Mittel – drei bis vier Monate überwachen und wenn die Therapie keine Verbesserung gebracht hat, switchen oder absetzen sollte. Ich habe in meiner

Praxis häufig erlebt, dass Patienten auf die eine Therapie ansprechen und auf die andere Therapie nicht.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Danke. – Herr Westermayer, hatten Sie sich noch einmal gemeldet?

Herr Westermayer (GlaxoSmithKline): Entschuldigung, das X war noch von vorher.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Okay, ich wollte nur sichergehen, dass wir Sie nicht vergessen. – Dann frage ich in die Runde, ob es seitens der Mitglieder des Unterausschusses noch Fragen gibt. – Frau König, bitte. Wir können Sie nicht hören. Dem verzweifelten Blick nach versuchen Sie, sich zu entstummen und schaffen es nicht. Dann nehmen wir Frau Bickel von der KBV vorweg.

Frau Bickel: Ich würde aufgrund der technischen Probleme von Frau König kurz übernehmen und die Frage dem Stellenwert von Roflumilast stellen. Vielleicht könnten Sie das beantworten. Das hat der G-BA nach wie vor als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Vielleicht auch noch den Input der Kliniker, wie Sie das einschätzen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor Koczulla, bitte.

Herr Prof. Dr. Koczulla (DGP): Roflumilast ist in meinem Alltag etwas, das wir selten einsetzen, was unter anderem an dem wirklich massiven Nebenwirkungsprofil liegt. Wenn Sie die Originaldaten anschauen, dann ist das irgendwie bei 10, 15 Prozent beschrieben. Wenn Sie Real-World-Daten von Jo von 2018 anschauen, dann sind Sie bei den 500 Milligramm bei Werten von über 40 Prozent an Nebenwirkungen und entsprechend Therapieabbrüchen. Selbst mit der niedrigen 28-Tages-Aufdosierung von 250 Milligramm sind Sie bei Mitte 20 Prozent an Nebenwirkungen und letztendlich Abbruchrate. Das heißt, hier haben wir schon aufgrund der Nebenwirkungen eine Limitation. Entsprechend wenig wird es im Alltag eingesetzt.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Zeeuw, bitte.

Herr Dr. Zeeuw (DGP): Von der Wahl von Roflumilast als zweckmäßige Vergleichstherapie war ich tatsächlich überrascht; denn das Kollektiv, das Roflumilast laut Fachinformation anspricht, ist vollkommen anders definiert als das für die Biologika. Das sind Patienten mit einer schweren oder sehr schweren COPD, also mit einer Lungenfunktion, mit einer Einschränkung FEV1 unter 50 Prozent vom Soll. Diese Einschränkung ist bei den Biologika nicht gegeben. Man kann sowohl unter 80 Prozent als auch sehr schwere unter 30 Prozent behandeln.

Dann ist es beim Roflumilast so, dass die Eosinophilenzahl bei der Indikationsstellung gar keine Rolle spielt. Die ist aber hier bei den Biologika mein eigentlicher Trigger, um zu sagen, das Medikament hat da seinen Stellenwert. Wir haben beim Roflumilast in den Zulassungsstudien den Vergleich zu einem inhalativen Kortison. Das heißt, es geht darum, ob ich eine atemwegserweiternde Therapie entweder als antiinflammatorische Komponente mit einem ICS zusätzlich durchführe oder ob ich stattdessen Roflumilast nehme, und Roflumilast ist erst später on top einer Tripletherapie getestet worden. Ansonsten teile ich alles mit Professor Koczulla, was die Einschränkungen, die Nebenwirkungen angeht.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Kardos.

Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga): Aus meiner Sicht ist Roflumilast ein problematisches Mittel, weil die Nebenwirkungen – ich möchte noch zur Gewichtsabnahme kommen – ganz erheblich sein können. Wenn man ohnehin untergewichtige, schwere COPD-Patienten behandelt, kann ich es nicht verantworten, dass ich Roflumilast verschreibe, wo der Patient, der jetzt nur noch 38 Kilo wiegt, in zwei Monaten nur noch 36 oder 35 Kilo wiegen wird. Wir wissen, dass diese untergewichtigen Patienten eine verschlechterte Lebenserwartung haben. Es gibt bei mir trotzdem Patienten, die etwas anders geartete Indikationen für Roflumilast haben. Wenn man die Einschränkungen FEV1 unter 50 Prozent

und den chronisch-bronchitischen Phänotyp mit Husten und Auswurf beachtet, ist das eine sehr kleine Population, bei der es überhaupt in Betracht kommt.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Bickel, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Bickel: Vielen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Wunderbar. Dann frage ich noch einmal in die Runde, ob es weitere Fragen gibt. Das scheint nicht der Fall zu sein. – Dann herzlichen Dank dafür. Der pharmazeutische Unternehmer hat jetzt die Möglichkeit, abschließend Stellung zu nehmen. Ich gehe einmal davon aus, Frau Plesnila-Frank, dass Sie uns zum Schluss noch zwei Sätze mitgeben.

Frau Plesnila-Frank (GlaxoSmithKline): Genauso ist es, keine Stellungnahme, nur zwei Sätze. Ich habe den Eindruck, dass sehr wichtige Themen in den letzten 45 Minuten angesprochen worden sind. Ich glaube, wir haben alle etwas zur Behandlung dieser speziellen Gruppe von COPD-Patientinnen und -Patienten gelernt. Wir haben gehört, wie schwierig es ist, in diesem Kontext die Lebensqualität zu messen. Die Stellung von Exazerbationen wurde, glaube ich, sehr gut beleuchtet. Bei mir wird hängenbleiben, dass es sich hier um einen Herzinfarkt in der COPD handelt und wie wichtig es ist, dieses Risiko speziell zu senken. Am Ende war interessant, den Stellenwert von Roflumilast eingeordnet zu bekommen. Für mich ist der Wert der Biologikatherapie sicherlich nicht für alle Patienten, sondern für eine spezielle Targeted Group, wie Herr Professor Kardos gesagt hat, sehr klar geworden. Vielen herzlichen Dank für diese Beiträge.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. Dann darf ich mich bei Ihnen allen für diese sehr interessante und konstruktive Anhörung bedanken. Ich wünsche Ihnen einen wunderbaren restlichen Tag und eine restliche Woche. Bis demnächst vielleicht. Herzlichen Dank.

Schluss der Anhörung: 10:50 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

und

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2024-B-325 Mepolizumab

Stand: März 2025

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Mepolizumab zur Behandlung der COPD **Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Änderung der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln nach § 35a SGB V - Fluticasonfuroat/Vilanterol (Beschluss vom 20.03.2014) - Indacaterol/Glycopyrronium (Beschluss vom 08.05.2014) - Olodaterol (Beschluss vom 17.07.2014) - Tiotropium/ Olodaterol (Beschluss vom 04.02.2016) - Umeclidinium/Vilanterol (Beschluss vom 08.01.2015) - Aclidiniumbromid/Formoterol (Beschluss vom 16.07.2015) - Aclidiniumbromid (erneute Nutzenbewertung, Beschluss vom 07.04.2016) - Umeclidinium (Beschluss vom 21.07.2016) - Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (Beschluss vom 16.08.2018; neues Anwendungsgebiet Beschluss 02.05.2019) - Dupilumab (Beschluss vom 6.02.2025) IQWiG Abschlussbericht - Tiotropiumbromid (IQWiG Bericht A05-18 vom 26.06.2012)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten	

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Mepolizumab zur Behandlung der COPD Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Mepolizumab	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Nucala ist angezeigt bei Erwachsenen als zusätzliche Erhaltungstherapie für unkontrollierte chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) mit einem inhalativen Kortikosteroid (ICS), einem langwirksamen Beta2-Agonisten (LABA) und einem langwirksamen Muskarinantagonisten (LAMA), die durch erhöhte Blut-Eosinophile gekennzeichnet ist
SAMA: Anticholinergika, kurzwirksam	
Ipratropiumbromid R03BB01 generisch	Ipratropiumbromid wird zur Therapie von reversiblen Bronchospasmen in Zusammenhang mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) eingesetzt. (FI Ipratropium Teva)
LAMA: Anticholinergika, langwirksame	
Tiotropiumbromid R03BB04 Spiriva Respimat	Spiriva Respimat ist indiziert als dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator zur Befreiung von Symptomen bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)). (FI Spiriva Respimat)
Aclidiniumbromid R03BB05 Bretaris/Eklira Genuair	Bretaris Genuair bzw. Eklira Genuair werden als bronchodilatatorische Dauertherapie zur Befreiung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet. (FI Bretaris/Eklira Genuair)
Umeclidiniumbromid R03BB07 Incruse Ellipta	Incruse Ellipta ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. (FI Incruse Ellipta)
Glycopyrroniumbromid R03BB06 Seebri Breezhaler	Seebri Breezhaler ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. (FI Seebri Breezhaler)
SABA: Selektive Beta2-Adrenozeptor-Agonisten, kurzwirksame	

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Beispielhaft Salbutamol R03AC02 generisch	Symptomatische Behandlung von Erkrankungen mit reversibler Atemwegsobstruktion, wie z. B. Asthma bronchiale oder chronisch obstruktive bronchiale Erkrankung (COPD) mit reversibler Komponente. (FI Sultanol Inhalationslösung)
LABA: Selektive Beta2-Adrenozeptor Agonisten, langwirksame	
Salmeterol R03AC12 generisch	Zur Langzeitbehandlung von Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z. B. Asthma bronchiale (anfallsweise auftretende Atemnot durch Atemwegsverkrampfung, insbesondere nächtliches Asthma), chronische Bronchitis und Blählunge (Lungenemphysem). (FI Serevent)
Formoterol R03AC13 generisch	Forair ist ebenfalls angezeigt zur Erleichterung der bronchialobstruktiven Symptome bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankung (COPD) (FI Forair)
Indacaterol R03AC18 Onbrez Breezhaler	Onbrez Breezhaler wird angewendet zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie der Atemwegsobstruktion bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). (FI Onbrez Breezhaler)
Olodaterol R03AC19 Striverdi Respimat	Striverdi Respimat ist indiziert als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). (FI Striverdi Respimat)
Xanthine	
Beispielhaft Theophyllin R03DA04 generisch	Bronchospasmolytikum/Antiasthmatikum. Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen aufgrund von Verengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) bei Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale oder mittel- bis schwergradiger obstruktiver Atemwegserkrankung (z. B. chronische Bronchitis und Lungenemphysem). (FI Theophyllin retard-ratiopharm)
Phosphodiesterase-4-Inhibitoren	
Roflumilast, oral R03DX07 Daxas	Daxas ist indiziert zur Dauertherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerer COPD (chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung, FEV 1 nach Anwendung eines Bronchodilatators weniger als 50 % vom Soll) und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie. (FI Daxas)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Glucokortikosteroide	
Glucokortikosteroide, inhalativ	
Beispielhaft Beclometason R03BA01 generisch	Zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z. B. bei - Asthma bronchiale - chronisch obstruktiver Bronchitis (FI (Beclometason-ratiopharm)
Glucokortikosteroide, oral	
Beispielhalft Prednisolon H02AB06 generisch	Pneumonologie […] - akute Exazerbation einer COPD (DS: b), empfohlene Therapiedauer bis zu 10 Tage (FI Prednisolon acis)
Kombinationen: Selektiver Beta2-Adrenozeptor-Agonist + Anticholinergikum	
Salbutamol + Ipratropiumbromid R03AK04 generisch	Zur Behandlung von Bronchospasmen bei Patienten, die an chronisch obstruktiver Lungenkrankheit (COPD) leiden und eine regelmäßige Behandlung mit Ipratropiumbromid und Salbutamol benötigen. (FI Ipramol Teva Steri-Neb)
Fenoterol + Ipratropiumbromid R03AK03 generisch	Berodual Respimat ist indiziert zur Vorbeugung und Behandlung von Bronchospasmen bei Asthma und chronischer obstruktiver Atemwegserkrankung (COPD). Eine begleitende entzündungshemmende Behandlung sollte stets in Betracht gezogen werden. (FI Berodual Respimat)
Indacaterol + Glycopyrroniumbromid R03AL04 Ultibro Breezhaler	Ultibro Breezhaler ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. (FI: Ultibro Breezhaler)
Vilanterol + Umeclidiniumbromid R03AL03	ANORO ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. (FI ANORO)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

ANORO	
Formoterol + Aclidiniumbromid R03AL05 Brimica Genuar	Brimica Genuar ist indiziert als bronchodilatatorische Erhaltungstherapie zur Linderung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). (FI Brimica Genuar)
Tiotropium/ Olodaterol R03AL06 Spiolto Respimat	Spiolto Respimat ist indiziert als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung, um bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) die Symptome zu lindern. (FI Spiolto Respimat)
Kombinationen: Selektiver Beta2-Adrenozeptor-Agonist + Glucokortikosteroid	
Salmeterol + Fluticason R03AK06 generisch	ATMADISC ist angezeigt für die symptomatische Behandlung von Patienten mit COPD mit einem FEV 1 < 60 % des Normwertes (vor Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholt aufgetretenen Exazerbationen, die trotz regelmäßiger bronchienerweiternder Therapie signifikante Symptome aufweisen. (FI atmadisc Diskus)
Formoterol + Budesonid R03AK07 Symbicort	Symbicort Turbohaler 160/4,5 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation ist angezeigt zur symptomatischen Behandlung von Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit COPD, die ein forciertes exspiratorisches Einsekundenvolumen (FEV 1) < 70 % des Normwertes (nach Bronchodilatation) und Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen, trotz einer regelmäßigen Behandlung mit Bronchodilatatoren (siehe auch Abschnitt 4.4). (FI Symbicort Turbohaler)
Vilanterol + Fluticasonfuroat R03AK10 Relvar Ellipta	Relvar Ellipta ist angezeigt für die symptomatische Behandlung von Erwachsenen mit COPD mit einem FEV_1<70% des Normwerts (nach Anwendung eines Bronchodilatators), die trotz regelmäßiger bronchodilatatorischer Therapie Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen. (FI Relvar Ellipta)
Kombinationen: Selektiver Beta2-Adrenozeptor-Agonist + Glucokortikosteroid + Anticholinergikum	
Beclometason / Formoterol / Glycopyrronium R03AL09 Trimbow	Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten oder einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem langwirksamen Muskarin-Antagonisten nicht ausreichend eingestellt sind (zu den Wirkungen hinsichtlich Symptomkontrolle und Prävention von Exazerbationen siehe Abschnitt 5.1). (FI Trimbow)
Umeclidinium/ Vilanterol/ Fluticason	Trelegy Ellipta ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta 2 -Agonisten oder mit einer Kombination aus

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
R03AL08 Trelegy Ellipta	einem langwirksamen Beta 2 -Agonisten und einem langwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten nicht ausreichend eingestellt sind (zu den Wirkungen hinsichtlich Symptomkontrolle und Vermeidung von Exazerbationen siehe Abschnitt 5.1). (FI Trelegy Ellipta)
Antikörper	
Dupilumab D11AH05 Dupixent	Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichneter chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die trotz einer Kombinationstherapie aus einem inhalativen Corticosteroid (ICS), einem langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) und einem langwirksamen Muskarinantagonisten (LAMA) oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist (siehe Abschnitt 5.1). (FI Dupixent)

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2024-B-325 (Mepolizumab)

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	12. Februar 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3
1 Indikation 5
2 Systematische Recherche 5
3 Ergebnisse 6
3.1 Cochrane Reviews 6
3.2 Systematische Reviews 12
3.3 Leitlinien 28
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 63
Referenzen 66

Abkürzungsverzeichnis

AECOPD	Acute exacerbation of COPD
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BDP	Bedometasone dipropionate
BUD	Budesonid
CAT	COPD Assessment Test
CHF	Congestive Heart Failure
CVD	Cardiovascular Disease
CNS	Zentrales Nervensystem
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
ECRI	ECRI Guidelines Trust
FDC	Fixed dose combination
FEV1/FEVD	Forced expiratory volume in one second
FF	Fluticasone furoate
FOR	Formoterol
FP	Fluticasone propionate
FVC	Forced Vital Capacity
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDG	Guideline development group
GIN	Guidelines International Network
GLY/GB	Glycopyrronium
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-related Quality of Life
ICS	Inhaled Corticosteroide
IND	Indacaterol
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LABA	Long-acting beta-agonist
LAMA	Long-acting muscarinic antagonists
LoE	Level of Evidence
LTOT	Long term oxygen therapy
MACE	Major adverse cardiovascular events

MCID	Minimal clinically important difference
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-analysis
NNT	Number needed to treat
OLO	Olodaterol
OR	Odds Ratio
PDE4	Phosphodiesterase-4 (inhibitor)
PEF	Peak expiratory flow
QoL	Quality of Life
RCT	Randomised controlled trial
RR	Relatives Risiko
SABA	Short-acting beta 2 agonist
SAE	Serious adverse events
SAL	Salmeterol
SAMA	Short-acting muscarinic antagonists
SGRQ	St George's Respiratory Questionnaire
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SR	Systematic Review
SUCRA	Surface under the cumulative ranking curve
TDI	Transitional Dyspnoea Index
TIO	Tiotropium
TRIP	Turn Research into Practice Database
UMEC	Umeclidinium
VA/DoD	Veterans Affairs/Department of Defense
VI	Vilanterol
VIL	Vilanterol trifenatate
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Unkontrollierte chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Hinweis zur Synopse: Vorliegend wird auch Evidenz zu Patientinnen und Patienten mit kontrollierter COPD dargestellt.

Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (*https://www.google.com/*) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 08.01.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 2276 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 12 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Janjua S et al., 2020 [6].

Phosphodiesterase-4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease (Review)

Fragestellung

To evaluate the efficacy and safety of oral PDE_4 inhibitors for management of stable COPD.

Methodik

Population:

- Adults (over 18 years of age) with COPD

Intervention /Komparator:

- orally administered PDE_4 inhibitor (roflumilast, cilomilast, tetomilast) vs placebo.
- concomitant therapy: inhaled or oral corticosteroids, inhaled long-acting betaT-agonists, or anticholinergics, or both

Endpunkte:

- Primary outcomes
  - Changes in lung function from baseline including forced expiratory volume in one second (FEVD), forced vital capacity (FVC), or peak expiratory flow (PEF)
  - Quality of life (e.g. total score on St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ))
- Secondary outcomes
  - Incidence of COPD exacerbations
  - Symptoms (breathlessness on Borg and other scales and Shortness of Breath Questionnaire; composite measures (summary symptom score))
  - Exercise tolerance (six-minute walk test)
  - Adverse events (number of participants experiencing one or more adverse event, e.g. gastrointestinal, central nervous system (CNS), and cardiovascular adverse events; change in weight; withdrawal rates)
  - Serious adverse events
  - Mortality

Recherche/Suchzeitraum:

The previously published version included searches up to October 2016. We updated the search for this version from 2016 to 9 March 2020.

Monthly searches of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), in the Cochrane Library, through the Cochrane Register of Studies Online, PsycINFO Ovid, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) EBSCO, Allied and Complementary Medicine Database (AMED) EBSCO

Weekly searches of MEDLINE Ovid, Embase Ovid

Qualitätsbewertung der Studien:

Two review authors (SJ, RF) independently assessed risk of bias for each study using the criteria outlined in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

Ergebnisse

Anmerkung FBMed: Die Extraktion der Ergebnisse beschränkt sich auf Roflumilast.

Anzahl eingeschlossener Studien:

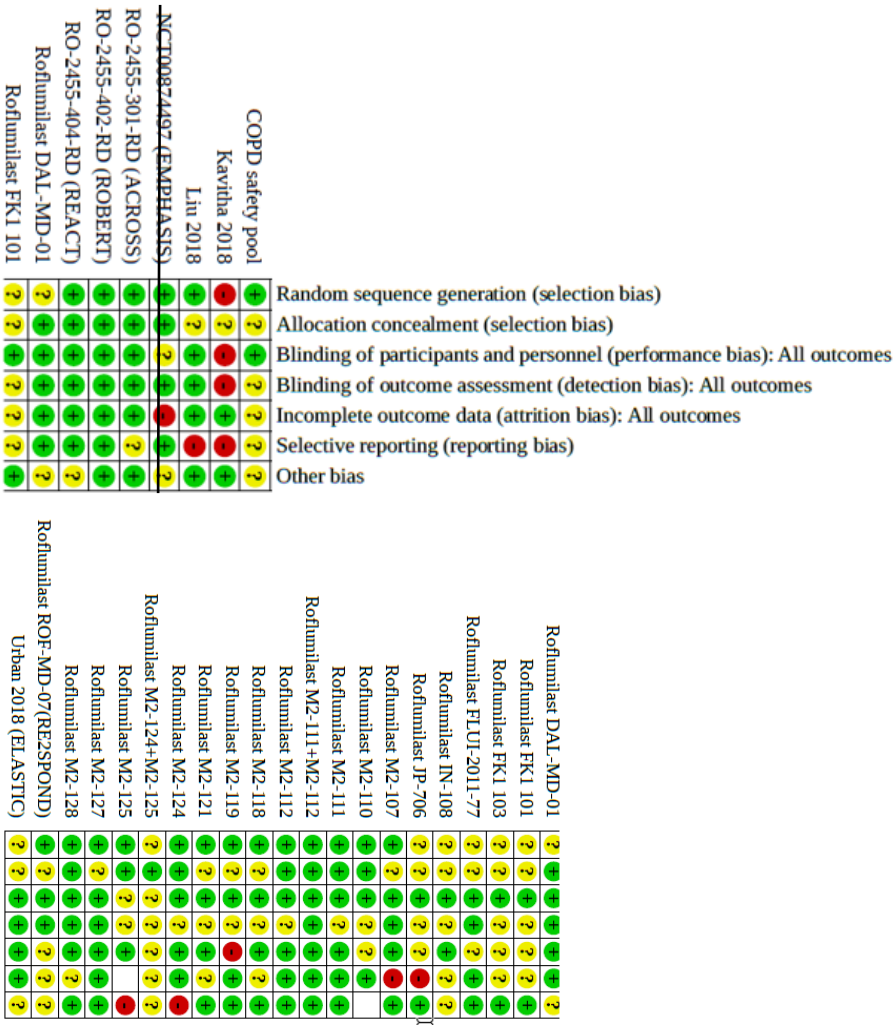
Of the 42 studies [included in this review], **27 studies examined roflumilast**, 14 trials studied cilomilast and one trial explored the use of tetomilast.

Charakteristika der Population:

The mean age of participants in these trials ranged from 60 to 70 years, with the proportion of male participants between 49% and 96%. Mean FEVD (% predicted) in trials that reported it ranged from 33% to 51%. Most trials included participants at all stages of COPD; however limitation to those with severe and very severe COPD occurred in RO-2455-301-RD (ACROSS), RO-2455-404-RD (REACT), Roflumilast DAL-MD-01, Roflumilast M2-111, Roflumilast M2-112, Roflumilast M2-124, Roflumilast M2-125, and Roflumilast ROFMD-07(RE2SPOND).

The duration of roflumilast treatment in studies ranged from 12 to 52 weeks.

Qualität der Studien:



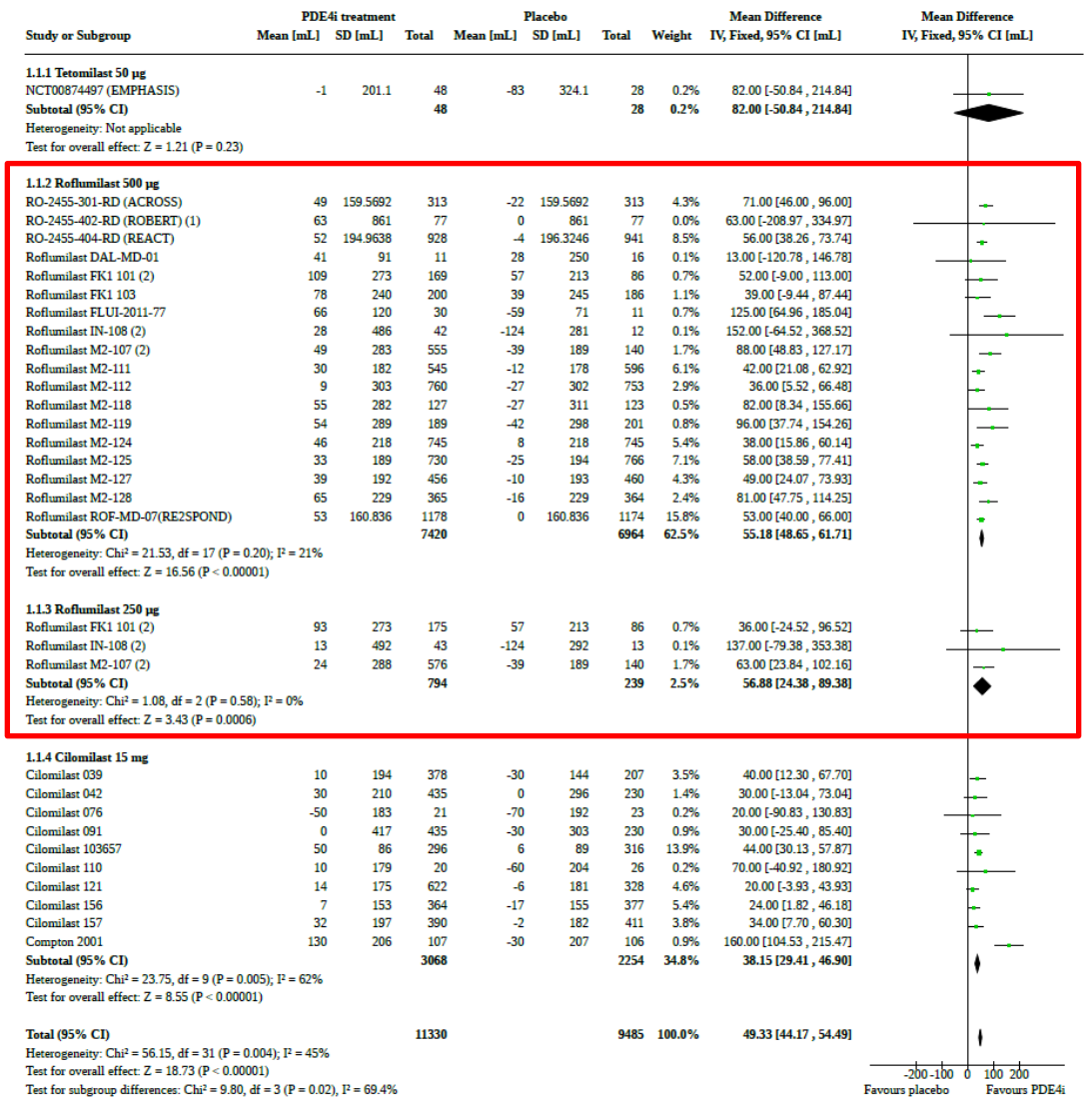
Studienergebnisse:

Anmerkung FBMed: Bei der Ergebnisextraktion wurde sich auf die primären Endpunkte fokussiert.

Change in FEV_1

We included 32 studies in the main analysis (participants = 20,815). Eighteen studies compared roflumilast 500 Gg with placebo, three studies compared roflumilast 250 Gg with placebo […].

Figure 3. Forest plot of comparison: 1 PDE_4 inhibitor versus placebo (2020 update), outcome: 1.1 FEV_1 (by drug) [mL].



Study or Subgroup	PDE4i treatment Mean [mL]	SD [mL]	Total	Placebo Mean [mL]	SD [mL]	Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI [mL]
1.1.1 Tetomilast 50 µg								
NCT00874497 (EMPHASIS)	-1	201.1	48	-83	324.1	28	0.2%	82.00 [-50.84 , 214.84]
Subtotal (95% CI)			**48**			**28**	**0.2%**	**82.00 [-50.84 , 214.84]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 1.21 (P = 0.23)								
1.1.2 Roflumilast 500 µg								
RO-2455-301-RD (ACROSS)	49	159.5692	313	-22	159.5692	313	4.3%	71.00 [46.00 , 96.00]
RO-2455-402-RD (ROBERT) (1)	63	861	77	0	861	77	0.0%	63.00 [-208.97 , 334.97]
RO-2455-404-RD (REACT)	52	194.9638	928	-4	196.3246	941	8.5%	56.00 [38.26 , 73.74]
Roflumilast DAL-MD-01	41	91	11	28	250	16	0.1%	13.00 [-120.78 , 146.78]
Roflumilast FK1 101 (2)	109	273	169	57	213	86	0.7%	52.00 [-9.00 , 113.00]
Roflumilast FK1 103	78	240	200	39	245	186	1.1%	39.00 [-9.44 , 87.44]
Roflumilast FLUI-2011-77	66	120	30	-59	71	11	0.7%	125.00 [64.96 , 185.04]
Roflumilast IN-108 (2)	28	486	42	-124	281	12	0.1%	152.00 [-64.52 , 368.52]
Roflumilast M2-107 (2)	49	283	555	-39	189	140	1.7%	88.00 [48.83 , 127.17]
Roflumilast M2-111	30	182	545	-12	178	596	6.1%	42.00 [21.08 , 62.92]
Roflumilast M2-112	9	303	760	-27	302	753	2.9%	36.00 [5.52 , 66.48]
Roflumilast M2-118	55	282	127	-27	311	123	0.5%	82.00 [8.34 , 155.66]
Roflumilast M2-119	54	289	189	-42	298	201	0.8%	96.00 [37.74 , 154.26]
Roflumilast M2-124	46	218	745	8	218	745	5.4%	38.00 [15.86 , 60.14]
Roflumilast M2-125	33	189	730	-25	194	766	7.1%	58.00 [38.59 , 77.41]
Roflumilast M2-127	39	192	456	-10	193	460	4.3%	49.00 [24.07 , 73.93]
Roflumilast M2-128	65	229	365	-16	229	364	2.4%	81.00 [47.75 , 114.25]
Roflumilast ROF-MD-07(RE2SPOND)	53	160.836	1178	0	160.836	1174	15.8%	53.00 [40.00 , 66.00]
Subtotal (95% CI)			**7420**			**6964**	**62.5%**	**55.18 [48.65 , 61.71]**
Heterogeneity: Chi² = 21.53, df = 17 (P = 0.20); I² = 21%								
Test for overall effect: Z = 16.56 (P < 0.00001)								
1.1.3 Roflumilast 250 µg								
Roflumilast FK1 101 (2)	93	273	175	57	213	86	0.7%	36.00 [-24.52 , 96.52]
Roflumilast IN-108 (2)	13	492	43	-124	292	13	0.1%	137.00 [-79.38 , 353.38]
Roflumilast M2-107 (2)	24	288	576	-39	189	140	1.7%	63.00 [23.84 , 102.16]
Subtotal (95% CI)			**794**			**239**	**2.5%**	**56.88 [24.38 , 89.38]**
Heterogeneity: Chi² = 1.08, df = 2 (P = 0.58); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 3.43 (P = 0.0006)								
1.1.4 Cilomilast 15 mg								
Cilomilast 039	10	194	378	-30	144	207	3.5%	40.00 [12.30 , 67.70]
Cilomilast 042	30	210	435	0	296	230	1.4%	30.00 [-13.04 , 73.04]
Cilomilast 076	-50	183	21	-70	192	23	0.2%	20.00 [-90.83 , 130.83]
Cilomilast 091	0	417	435	-30	303	230	0.9%	30.00 [-25.40 , 85.40]
Cilomilast 103657	50	86	296	6	89	316	13.9%	44.00 [30.13 , 57.87]
Cilomilast 110	10	179	20	-60	204	26	0.2%	70.00 [-40.92 , 180.92]
Cilomilast 121	14	175	622	-6	181	328	4.6%	20.00 [-3.93 , 43.93]
Cilomilast 156	7	153	364	-17	155	377	5.4%	24.00 [1.82 , 46.18]
Cilomilast 157	32	197	390	-2	182	411	3.8%	34.00 [7.70 , 60.30]
Compton 2001	130	206	107	-30	207	106	0.9%	160.00 [104.53 , 215.47]
Subtotal (95% CI)			**3068**			**2254**	**34.8%**	**38.15 [29.41 , 46.90]**
Heterogeneity: Chi² = 23.75, df = 9 (P = 0.005); I² = 62%								
Test for overall effect: Z = 8.55 (P < 0.00001)								
Total (95% CI)			**11330**			**9485**	**100.0%**	**49.33 [44.17 , 54.49]**
Heterogeneity: Chi² = 56.15, df = 31 (P = 0.004); I² = 45%								
Test for overall effect: Z = 18.73 (P < 0.00001)								
Test for subgroup differences: Chi² = 9.80, df = 3 (P = 0.02), I² = 69.4%								

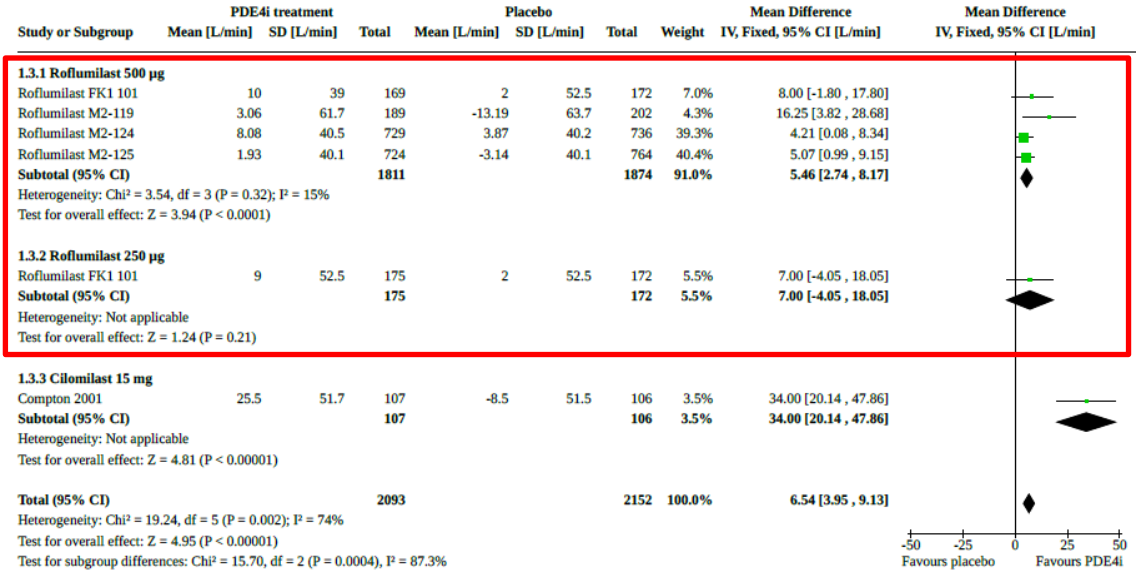
Footnotes

(1) Units converted from L to mL, standard deviations obtained by imputing participant number in each group in the calculator from GIV analysis. Mean differences for each treatment group were not availal

(2) The participant number in the placebo group was halved to avoid double counting

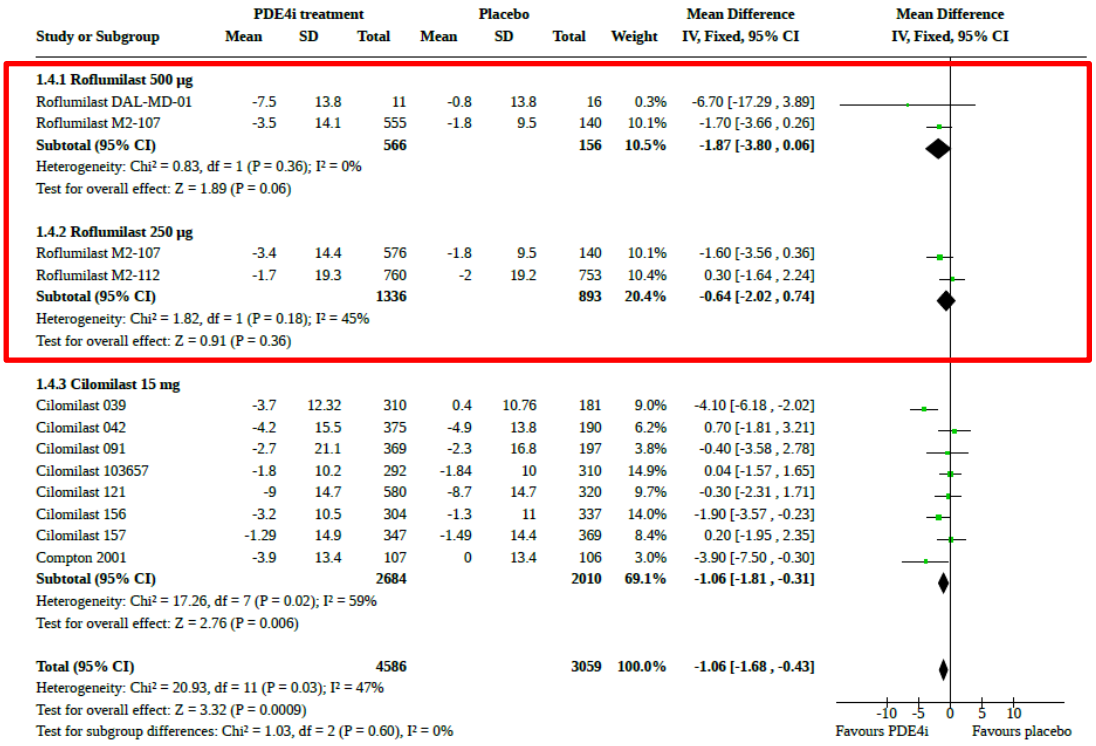
Change in PEF from baseline

Analysis 1.3. Comparison 1: PDE$_4$ inhibitor versus placebo (2020 update), Outcome 3: PEF



Change in quality of life (SGRQ)

Figure 5. Forest plot of comparison: 1 PDE$_4$ inhibitor versus placebo (2020 update), outcome: 1.4 SGRQ total score.

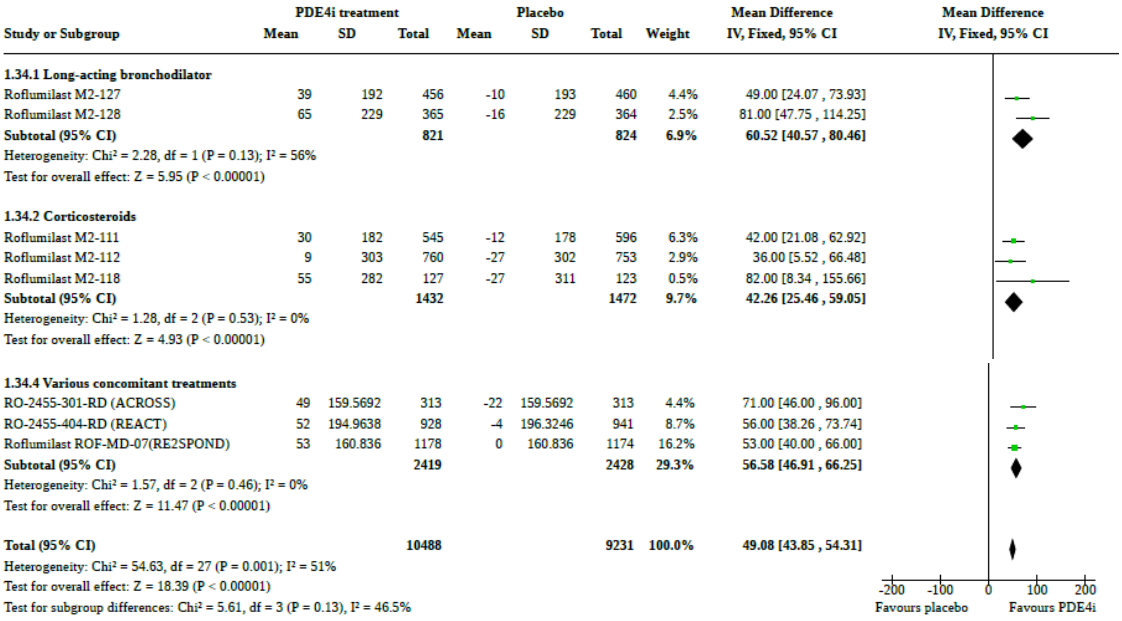


Subgroup analysis: concomitant therapies – FEV$_1$

With respect to PDE$_4$ inhibitor use with concomitant therapies (Analysis 1.34), the largest increases in FEV$_1$ were seen in two trials where participants were taking regular, long-acting bronchodilators: in one trial, salmeterol (Roflumilast M2-127), and in the other, tiotropium (Roflumilast M2-128) (MD 60.52 mL, 95% CI 40.57 to 80.46). The next largest improvements were seen in trials for which all concomitant medications (including long-acting bronchodilators if previously received) were continued (RO-2455-301-RD (ACROSS); RO-2455-404-RD (REACT); Roflumilast ROF-MD-07(RE2SPOND) (MD 56.58 mL, 95% CI 46.91 to 66.25) (Analysis 1.34). A similar improvement in FEV$_1$ was seen when participants were

taking corticosteroids (MD 42.26 mL, 95% CI 25.46 to 59.05) (Analysis 1.34). Improvements in FEV_1 were also noted in trials where only a PDE_4 inhibitor was taken (apart from shortacting $beta_2$ agonists) (MD 44.80 mL, 95% CI 37.69 to 51.91) (test for subgroup differences: Chi = 5.61, df = 3 (P = 0.13)

Analysis 1.34. Comparison 1: PDE_4 inhibitor versus placebo (2020 update), Outcome 34: FEV_1 (additional medication)



Anmerkung/Fazit der Autoren

Lung function: Based on data from 32 trials (low-certainty evidence), we found that both roflumilast and cilomilast led to greater improvements in lung function from baseline, as measured by forced expiratory volume in one second (FEV1), forced vital capacity (FVC), or peak expiratory flow rate (PEF), compared with placebo. Furthermore, improvement in lung function was seen regardless of the severity of the disease. This improvement in FEV1 lung function occurred whether or not PDE4 inhibitor treatment was given in addition to other COPD treatments, such as long-acting beta2- agonists (LABAs) or anticholinergics or inhaled corticosteroids (ICSs).

Quality of life: Data show only a small improvement in quality of life as assessed by St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score. Quality of life had been chosen as a primary outcome because of concerns as to whether or not the adverse effects of PDE4 inhibitors might outweigh any beneficial COPD-related events. The average change in SGRQ total score was 1.06 units (over a duration between 6 and 12 months).

Implications for practice: Phosphodiesterase-4 (PDE4) inhibitors are oral medicines that may be taken in combination with other standard chronic obstructive pulmonary disease (COPD) treatments. Most evidence has been gathered for roflumilast at a dose of 500 Ig daily and cilomilast at 15 mg twice daily. PDE4 inhibitors join an increasing list of treatments for COPD that improve short-term lung function and reduce exacerbations, but they have not been shown to increase life expectancy. Most trials to date have been one year in duration (with the exception of one study of nearly two years' duration). In contrast to longacting bronchodilators, PDE4 inhibitors have minimal benefit for symptoms on a day-to-day basis, or for quality of life, and are often associated with adverse effects, especially gastrointestinal effects and headaches. Roflumilast is associated with greater weight loss and increased psychiatric symptoms compared with placebo. Findings of this review provide cautious support for the use of PDE4 inhibitors in COPD. In accordance with GOLD

2020 guidelines, PDE4 inhibitors may have a place as add-on therapy for a subgroup of people with persistent symptoms or exacerbations despite optimal COPD management (e.g. people who are not controlled on fixeddose long-acting beta2-agonist (LABA) and inhaled corticosteroid (ICS) combinations).

Kommentare zum Review

- Da zur Zeit der Erstellung der Evidenzsynopse lediglich Roflumilast zugelassen ist, beschränkt sich die Extraktion der Ergebnisse auf diesem Wirkstoff.
- Most of the roflumilast trials were funded by pharmaceutical companies including AstraZeneca and GlaxoSmithKline.

3.2 Systematische Reviews

Lai CC et al., 2022 [8]

The impact of 52-week single inhaler device triple therapy versus dual therapy on the mortality of COPD patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

The present study conducted a systematic review and meta-analysis of the previous literature to determine the effect of 52 weeks single inhaler device triple therapy compared with dual therapy (LABA/LAMA or ICS/LABA) on all-cause mortality in patients with COPD.

Methodik

Population:

- patients with COPD

Intervention:

- single inhaler device triple therapy comprised of ICS, LABA, and LAMA

Komparator:

- dual therapies comprised of either LABA/LAMA or ICS/LABA

Endpunkte:

- Primary outcome: all-cause mortality.
- Secondary outcomes: the annual rate of moderate/severe COPD exacerbations, changes in the trough FEV1 in lung function from baseline, the change in the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) from baseline, the risk of pneumonia, respiratory tract infection, adverse events, and cardiovascular events

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched for articles in the PubMed, Cochrane library, Web of Science, and Embase databases from their inception to 6 July 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs included 10,274 patients who received triple therapy and 12,395 patients who received LABA/LAMA or ICS/LABA dual therapy

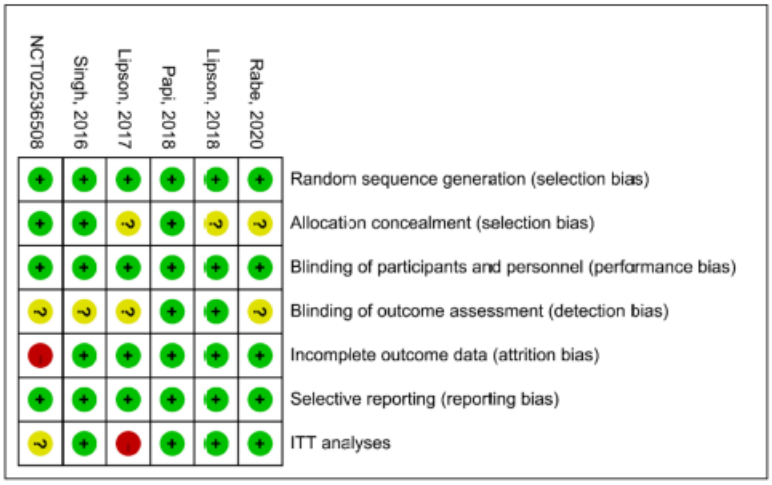
Charakteristika der Population:

Table 1. Characteristics of enrolled studies.

Study	Study Site	No of Participants	Study Period	Inclusion Criteria					Inhalation Therapy		Primary Outcome
				FEV1	Exacerbation history in previous year	Symptom scores	Excluded asthma	Others	Fixed triple	Comparator	
Lipson et al., 2018 (IMPACT) [20]	37 countries	10,355	2014–2017	FEV_1 of 50-80%	≥1 moderate/severe exacerbation if FEV_1 < 50% or ≥2 moderate exacerbations or one severe exacerbation if FEV1 of 50-80%	CAT score ≥ 10	No	≥40 years; MCID: 2 point; use LAMA, a LABA, or an ICS alone or in combination	FF/UME/VIL	FF/VIL or UME/VIL	Annual rate of moderate or severe COPD exacerbations
Papi et al., 2018 (TRIBUTE) [21]	187 sites in 17 countries	1532	2015–2017	FEV1 < 50%	≥1 moderate or severe exacerbation	CAT score ≥ 10	Yes	≥40 years; current or ex-smoker; used ICS/LABA, ICS/LAMA or LABA/LAMA for ≥2 months	BDP/FOR/GB	IND/GB	Moderate to severe COPD exacerbation rate for 52 weeks
Singh et al., 2016 (TRIOLOGY) [22]	159 sites in 14 countries	1368	2014–2016	FEV_1 < 50%	≥1 moderate/severe exacerbation	CAT score ≥ 10	Yes	≥40 years; current or ex-smoker; used ICS/LABA, ICS/LAMA or LABA/LAMA for ≥2 months	BDP/FOR/GB	BDP/FOR	Moderate to severe COPD exacerbation rate for 52 weeks
Rabe et al., 2020 (ETHOS) [24]	740 sites in 26 countries	8509	2015–2019	FEV1 of 25-65%;	≥1 moderate/severe exacerbation if FEV1 < 50% or ≥2 moderate exacerbations or one severe exacerbation if FEV1 ≥ 50%	CAT score ≥ 10	Yes	40 to 80 years; MICD: 2 point; receiving at least two inhaled maintenance therapies at the time of screening; a smoking history of at least 10 pack-years	BUD/FOR/GB	GB/FOR or BUD/FOR	Annual rate of moderate or severe COPD exacerbations
Lipson et al., 2017 (FULFIL)—extension population [33]	160 sites in 15 countries	430	2015–2016	FEV_1 < 50% or 50%-80%	≥2 moderate exacerbations or ≥1 severe exacerbation if FEV1 ≥ 50%	CAT score ≥ 10	Yes	≥40 years; receiving daily maintenance therapy for COPD for at least 3 months	FF/UME/VIL	BUD/FOR	Lung functionand health-related quality of life
NCT02536508 [34]	64 cites in US	627	2015–2017	NA	NA	NA	No	40 to 80 years, moderate to very severe COPD	BUD/FOR/GB	GB/FOR or BUD/FOR	Percent change from baseline in BMD of the lumbar spine

BDP, beclometasone dipropionate; BMD, bone mineral density; FOR, formoterol fumarate, GB, glycopyrronium; IND, indacaterol; TIO, tiotropium; UME, umeclidinium; VIL, vilanterol; BUD, budesonide; FF, fluticasone furoate; MCID, minimum clinically important difference; COPD Assessment Test, CAT; inhaled corticosteroid, ICS; long-acting b2-agonist, LABA; long-acting muscarinic antagonist, LAMA.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

Primary outcome: Mortality

- Risk of death was significantly lower in the ICS/LABA/LAMA FDC group compared to the LABA/LAMA group (RR = 0.69, 95% CI = 0.53–0.90, p = 0.007). By contrast, no significant difference in mortality was found between the ICS/LABA/LAMA FDC group and the ICS/LABA group (RR = 0.94, 95% CI = 0.72–1.24, p = 0.66)

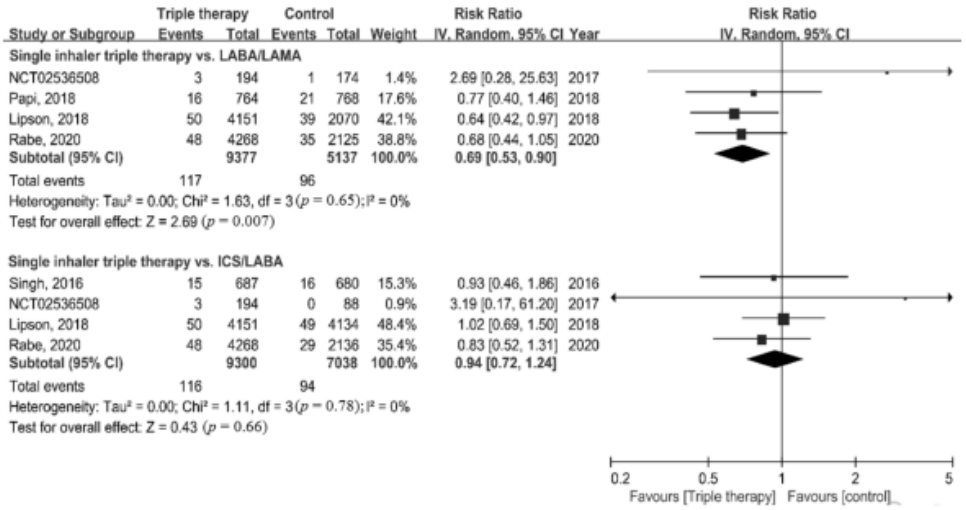


Figure 2. Forest plots for association of triple therapy with all-cause mortality.

Secondary Outcomes:

- For secondary outcomes, patients receiving ICS/LABA/LAMA FDC therapy had a significantly lower rate of moderate or severe exacerbations compared with LABA/LAMA or ICS/LABA dual therapy (RR = 0.76, 95% CI = 0.73–0.80, p < 0.001 for LABA/LAMA; RR = 0.84, 95% CI = 0.78–0.90, p < 0.001 for ICS/LABA) (Figure 3A). A significant improvement in SGRQ was observed in the single inhaler device triple therapy group compared with the dual therapy group (MD = -1.70, 95% CI = -1.72–-1.68, p < 0.001 for LABA/LAMA; MD = -1.37, 95% CI = -1.59–-1.14, p < 0.001 for ICS/LABA) (Figure 3B). ICS/LABA/LAMA FDC was associated with a significantly improved FEV1 compared with the two dual therapy groups (MD = 0.04, 95% CI = 0.01–0.07, p = 0.006 for LABA/LAMA; MD = 0.11, 95% CI = 0.06-0.15, p < 0.001 for ICS/LABA) (Figure 3C). However, high significant heterogeneity was observed in assessment of annual rate of moderate or severe exacerbations (p = 0.03, I2 = 78.6%), the change in the SGRQ score (p = 0.004, I2 = 88.2%), and the change in FEV1 (p = 0.02, I2 = 80.9%). Regarding the risk of adverse events, the risk of pneumonia in the ICS/LABA/LAMA FDC group was higher than in the LABA/LAMA group (RR = 1.43, 95% CI = 1.21–1.68, p < 0.001). There was no difference in the risk of adverse events, serious adverse events, cardiovascular events, and respiratory tract infections between the ICS/LABA/LAMA FDC group and the dual therapy groups

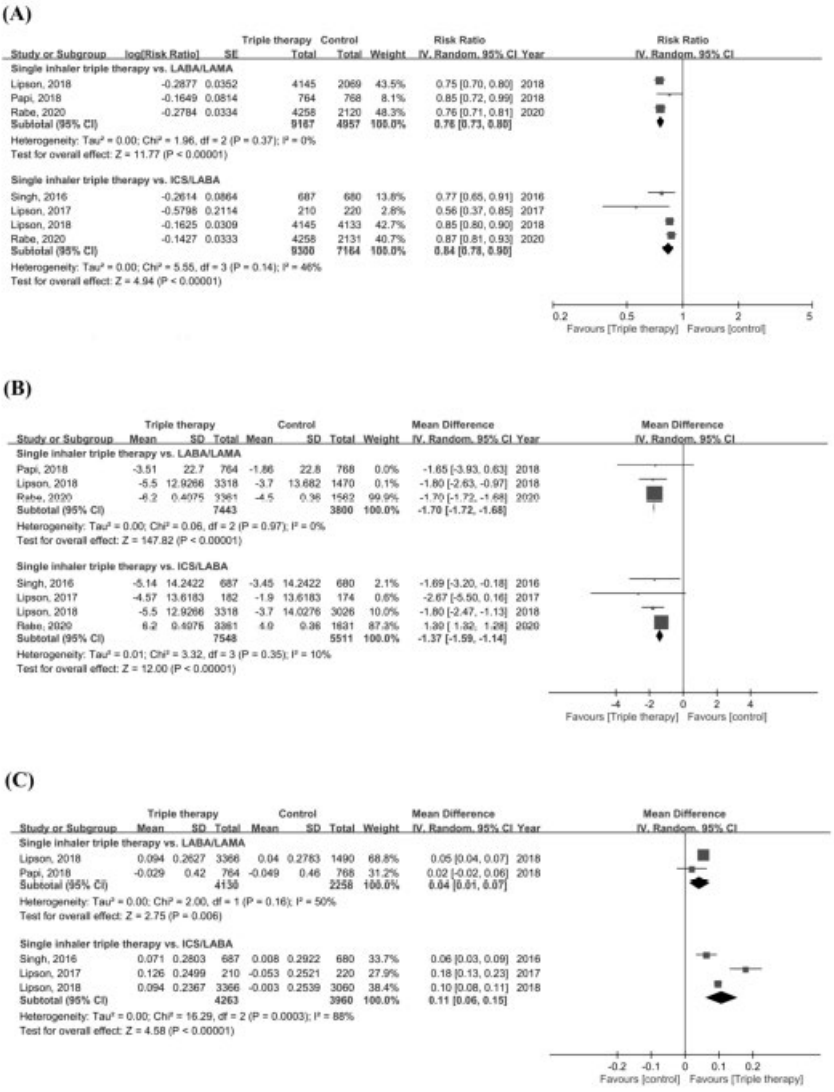


Figure 3. Forest plots for secondary outcomes. **(A)** Annual rate of moderate or severe COPD exacerbation, **(B)** change of SGRQ, and **(C)** change of FEV1.

-

Anmerkung/Fazit der Autoren

This meta-analysis indicated that COPD patients with ICS/LABA/LAMA FDC single inhaler device triple therapy could reduce 31% mortality rate compared to those with LABA/LAMA dual therapy. In addition, ICS/LABA/LAMA FDC therapy can also result in 24% and 16% lower rate of moderate or severe COPD exacerbations than LABA/LAMA and ICS/LABA, respectively. Moreover, ICS/LABA/LAMA FDC therapy is also associated with better lung function and quality of life compared with LABA/LAMA or ICS/LABA dual therapy. However, more pneumonia was found in triple therapy as compared with LABA/LAMA dual therapy. Therefore, more attention should be paid to the risk pneumonia while using ICS/LABA/LAMA FDC therapy in order to obtain a better outcome in COPD moderate or severe exacerbations and mortality.

Kommentare zum Review

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor

- Koarai A et al., 2021 [7]

In the patients with symptomatic moderate and severe COPD and a history of exacerbations, triple therapy causes a higher incidence of pneumonia than LAMA/ LABA, but is still a more preferable treatment due to the lower incidence of exacerbations, higher trough FEV1 and better QOL score. In these patients, triple therapy was also superior to LAMA/LABA due to the lower mortality and better dyspnea score.

- Long H et al., 2021 [10]

  Our meta-analysis suggests a beneficial effect of single inhaler triple therapy in terms of mortality, frequency of moderate or severe COPD exacerbation episodes, and lung function in symptomatic COPD patients. However, ICS/LAMA/LABA FDC is associated with an increased risk of pneumonia compared to LABA/LAMA FDC.

Chen H et al., 2021 [4]

Dual bronchodilator versus inhaled corticosteroid/long-acting β(2)-agonist in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

Therefore, we undertook this meta-analysis to systematically evaluate the efficacy and safety of dual bronchodilator and ICS/LABA in patients with COPD

Methodik

Population:

- patients aged ≥ 40 years with stable, moderate to very severe COPD according to GOLD 2019

Intervention:

- dual bronchodilator (LAMA/LABA) maintenance therapy […]. All kinds of dual bronchodilator at their approved doses were included.

Komparator:

- any ICS/ LABA combination

Endpunkte:

- The efficacy and safety endpoints included the improvement of lung function, COPD exacerbations, symptoms, and quality of life (St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ] score). And the safety endpoints included the risk of pneumonia, adverse cardiovascular events, serious adverse events (SAEs), all-cause mortality, and withdrawals due to adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- searched Cochrane Library, PubMed, Embase, and Clinical Trials.gov (from inception until September 2020) for published randomized controlled trials (RCTs)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 14 eligible RCTs enrolled a total of 21,496 participants, of whom 9,871 received dual bronchodilator as intervention treatment and 11,625 received ICS/LABA as a control treatment

Charakteristika der Population:

Characteristics of the included RCTs.

Authors	Age (years)		No. of patients		Interventions		Duration (months)	Endpoints[1]
	DB	ICS/LABA	DB	ICS/LABA	DB (ug)	ICS/LABA (ug)		
Rabe et al. 2008 [25]	62 ± 9	62 ± 9	304	301	Tio 18 qd, F 12 bid	SFC 50/500 bid	1.5	②③⑤⑪
Vogelmeier et al. 2013 [8]	63.2 ± 8.2	63.4 ± 7.7	467	466	Inda/Glyco 110/50 qd	SFC 50/500 bid	6	②③⑦⑧⑨⑩⑪
Hoshino et al. 2015 [26]	72 ± 7	69 ± 6	22	21	Tio/Inda 18/150 qd	SFC 50/250 bid	4	②
Zhong et al. 2015 [27]	64.8 ± 7.8	65.3 ± 7.9	372	369	Inda/Glyco 110/50 qd	SFC 50/500 bid	6	②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑪
Donohue et al. 2015 [9]	62.5 ± 9.1	63 ± 8.9	353	353	UMEC/VI 62.5/25 qd	SFC 50/250 bid	3	③④⑤⑥⑦⑧⑨⑪
Donohue et al. 2015 [9]	63.2 ± 8.6	64 ± 8.5	349	348	UMEC/VI 62.5/25 qd	SFC 50/250 bid	3	③④⑤⑥⑦⑧⑨⑪
Singh et al. 2015 [13]	61.8 ± 8	61.4 ± 8.1	358	358	UMEC/VI 62.5/25 qd	SFC 50/500 bid	3	③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪
Beeh et al. 2016 [14]	63.6 ± 7.6	63.6 ± 7.6	433	429	Tio/Olo 5/5 or 2.5/5 qd	SFC 50/500 or 50/250 bid	1.5	②③⑦⑧⑨⑪
Vogelmeier al. 2016 [28]	63.5 ± 8.1	63.3 ± 7.5	467	466	Acl/Form 400/12 bid	SFC 50/500 bid	6	③⑤⑦⑧⑨⑩⑪
Wedzicha et al. 2016 [10]	64.6 ± 7.9	64.5 ± 7.7	1678	1680	Inda/Glyco 110/50 qd	SFC 50/500 bid	12	①⑦⑧⑨⑩⑪
Frith et al. 2018 [11]	65 ± 9.1	65.1 ± 8.4	248	250	Inda/Glyco 110/50 qd	SFC 50/500 bid	3	②⑦⑧⑨⑩⑪
Ferguson et al. 2018 [15]	65.1 ± 7.7	65.2 ± 7.2	625	314	GFF 18/9.6 bid	BFF 320/9.6 bid	6	②④⑤⑦⑧⑨⑩⑪
Lipson et al. 2018 [12]	65.2 ± 8.3	65.3 ± 8.3	2070	4134	UMEC/VI 62.5/25 qd	FF/VI 100/25 qd	12	③⑤⑦⑧⑨⑩⑪
Rabe et al. 2020 [16]	64.8 ± 7.6	64.6 ± 7.6	2125	2136	GFF 18/9.6 bid	BFF 320/9.6 bid	12	①⑦⑧⑨⑩⑪

RCT, randomized controlled trial; DB, dual bronchodilator; ICS/LABA, inhaled corticosteroid/long-acting beta2-agonist; Tio, tiotropium; F, formoterol; SFC, salmeterol/ fluticasone propionate; Inda/Glyco, indacaterol/glycopyrronium; Tio/Inda, tiotropium/indacaterol; UMEC/VI, umeclidinium/vilanterol; Tio/Olo, tiotropium/olodaterol; Acl/Form, Aclidinium/Formoterol; GFF, glycopyrrolate/formoterol; BFF, budesonide/formoterol fumarate; FF/VI, fluticasone furoate/vilanterol.

[1] Endpoints trough forced expiratory volume in the first second (trough FEV_1); ② forced vital capacity (FVC); ③ COPD exacerbation; ④ Transitional Dyspnea Index (TDI) score; ⑤ COPD assessment test (CAT) score; ⑥ St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) score; ⑦ risk of pneumonia; ⑧ adverse cardiovascular events; ⑨ serious adverse events (SAE); ⑩ all-cause mortality; ⑪ withdrawals due to adverse events.

Qualität der Studien:

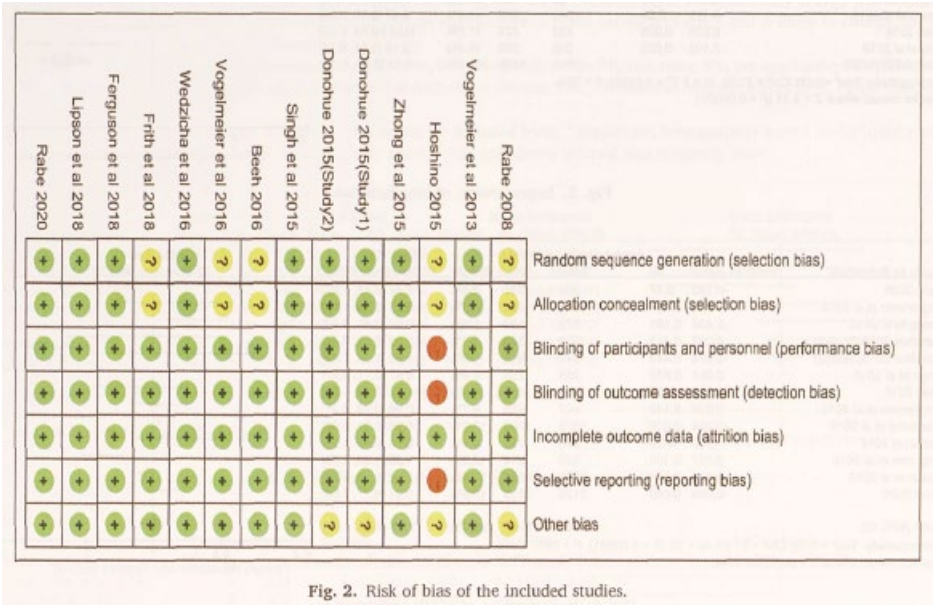


Fig. 2. Risk of bias of the included studies.

Studienergebnisse:

Improvement of lung function

- Thirteen trials reported trough FEV1 of patients after treatment, and 6 trials reported FVC. Subgroup analyses were conducted based on different parameters of lung function. **Dual bronchodilator showed a greater improvement** in both trough FEV1 (MD = 0.06 L, 95% CI International Immunopharmacology 93 (2021) 107447 30.04–0.07, P < 0.001) and FVC (FVC: MD = 0.12 L, 95% CI: 0.07–0.16, P < 0.001) in patients with COPD. Due to the substantial heterogeneity (I2 ≥ 50%) among the included trials, a random-effect model was used to analyze the pooled results. The evidence provided by the above results were graded as high quality.

Improvement of COPD exacerbations

- COPD exacerbations were included in 13 trials. There was **no significant difference** in the incidence of exacerbations between dual bronchodilator and ICS/LABA. Because of the obvious heterogeneity across the included trials (I2 =79%), a random effect model was selected to analyze data. The evidence provided by the pooled result was graded as low quality

Improvement of symptoms

- Symptoms were evaluated by the TDI score in 5 trials and by CAT score in 4 trials respectively. Subgroup analyses were conducted according to different COPD assessment questionnaires. There were **no significant differences** in the symptoms improvement between these two treatments, whether according to TDI score or CAT score. The evidence provided by the above results were graded as moderate quality and low quality.

Improvement of quality of life

- Quality of life was evaluated by the SGRQ score in 7 trials. **No significant difference** was found for the improvement of quality of life when comparing these two treatments. The evidence provided by the pooled result was graded as high quality.

Risk of pneumonia

- Twelve trials provided data on pneumonia. **Dual bronchodilator significantly reduced** the risk of pneumonia versus ICS/LABA (RR = 0.62, 95% CI: 0.53–0.72, P < 0.001), and the pooled result was graded as high-quality evidence.

Adverse cardiovascular events

- Ten trials provided data on adverse cardiovascular events. There was **no significant difference** in the incidence of adverse cardiovascular events between these two treatments. The evidence provided by the pooled result was graded as high quality.

Serious adverse events

- Twelve trials provided data on serious adverse events. There was **no significant difference** in the incidence of various serious adverse events when comparing these two treatments. The evidence provided by the pooled result was graded as high quality.

All-cause mortality

- Eleven trials provided data on all-cause mortality. **No significant difference** was found for all-cause mortality between these two treatments. The evidence provided by the pooled result was graded as moderate quality.

Withdrawals due to adverse events

- Information on withdrawals due to various adverse events was provided in 13 trials. **No significant difference** was found for withdrawals due to adverse events between these two treatments. The evidence provided by the pooled result was graded as high quality.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Dual bronchodilator is superior to ICS/LABA in improving lung function and is associated with a lower risk of pneumonia in patients with COPD. There are no significant differences in other essential efficacy and safety profiles between these two maintenance treatments. Dual bronchodilator may be more beneficial for COPD patients than ICS/LABA.

Shuai T et al., 2021 [12]

Low-dose theophylline in addition to ICS therapy in COPD patients: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

we conducted this meta-analysis to explore the efficacy and safety of adding theophylline to ICS therapy in COPD to provide reliable evidence for clinicians.

Methodik

Population:

- COPD patients

Intervention/ Komparator:

- compared the efficacy between ICS plus theophylline therapy and without theophylline therapy

Endpunkte:

- hazard ratio (HR) for exacerbation frequency, HR for hospitalization rate, HR for mortality, improvement of FEV1, and changes in inflammatory or anti-inflammatory biomarkers

Recherche/Suchzeitraum:

- We conducted searches in electronic database such as PubMed, Web Of Science, Cochrane Library, and Embase from inception to October 31th, 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- We assessed the methodology quality of randomized controlled trials based on Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions
- We used the Newcastle–Ottawa Scale (NOS) to assess the quality of the cohort studies

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 studies included; 4/7 RCT, 3/7 Cohort
- A total of 47,556 participants were included from 7 studies and the sample size for a single study ranged between 24 and 10,816.

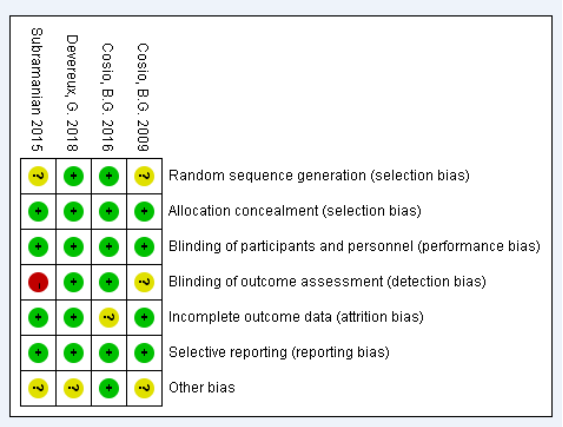
Charakteristika der Population:

Table 1. Characteristic of included studies (n = 7).

Study	Year	Design	N	Age	Male%	Smoker %	Duration	Intervention	Dosage(T)	NOS	outcome
Cyr, M.C.	2007	Cohort	21760/ 10697	72.5±7.9/71.2 ±7.9	66.7/ 65.1	NA	172±269/ 185±237 days	T+ICS/LABA+ICS	346±204 mg	7	①②
Cosio, B.G.	2009	RCT	16/19	67.6±1.3/66.7 ±1.7	100/0	NA	3 months	T/ST	100mg bid	NA	④
Lee, T.A.	2009	Cohort	1850/ 10816	71.4/69.0	94.0/ 91.5	NA	2002.10–2003.3	a.T+ICS/ICS; b.T+ICS+LABA/ ICS+LABA; c.T+ICS+SABA/ICS +LABA; d.T+ICS+LABA+SABA/ ICS+LABA+SABA	10–20 μg/ml	5	①②③④
Subramanian	2015	RCT	24/26	57.96 ± 7.47/ 54.46 ± 10.49	87.5/ 96.2	50/57.7	60 days	T+ICS+LABA/ICS+LABA	> 50 kg: 400 mg; 40–50 kg: 300 mg; < 40 kg: 200 mg qd	NA	⑤
Cosio, B.G.	2016	RCT	34/36	68.09 ± 8.37/ 67.82 ± 9.34	83.3/ 79.4	32.4/ 36.1	52 weeks	T+ICS+LABA/ICS+LABA	100mg bid	NA	①④
Devereux, G.	2018	RCT	788/779	68.3 ±8.2/68.5 ±8.6	53.9/ 53.7	31.4/ 32.0	52 weeks	T+ICS/ICS	200mg qd or bid	NA	①②③
Wilairat, P.	2019	Cohort	474/237	70.02 ±10.68/ 70.29±11.41	73.84/ 75.53	2.95/ 6.33	2011.1–2015.12	T+ICS+LABA/ICS+LABA	≤200mg qd or >200mg qd	6	①②

Outcome: ①exacerbation rate; ②hospitalization rate; ③mortality; ④FEV1; ⑤HDAC or inflammatory biomarkers. Abbreviations: T: theophylline; ICS: Inhaled corticosteroids; LABA: long-acting beta-2 agonists; ST: standard therapy; IPR: ipratropium; PBO: placebo; NA: not applicable; NOS: Newcastle-Ottawa Scale.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

Exacerbation rate of COPD

- we conducted a subgroup analysis based on study design. RCTs and cohort studies both indicated that adding theophylline to ICS did not reduce COPD exacerbation (fig 3)

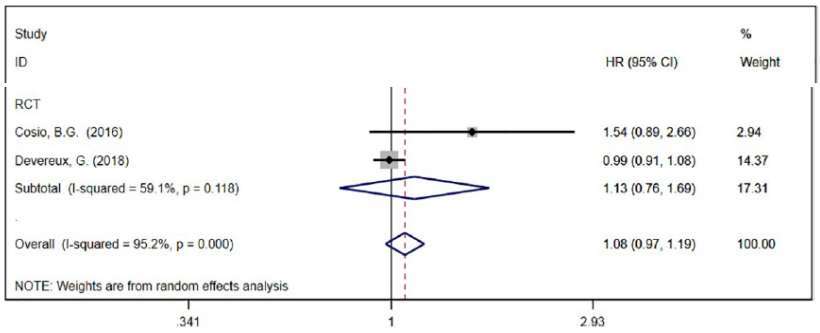


Fig 3. Forest plot of acute exacerbation rate (Subgroup analysis based on study design).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In this systematic review and meta-analysis, low-dose theophylline as an add-on therapy to ICS did not reduce the exacerbation rate of COPD. Instead, the hospitalization rate and mortality increased. There was a controversy concerning the anti-inflammatory effect of low-dose theophylline. Furthermore, theophylline as an add-on therapy to ICS improved lung function compared with non-theophylline group. Thus, we do not recommend adding low-dose theophylline to ICS therapy in COPD patients based on current evidence.

Lipari M et al., 2020 [9]

Dual- versus mono-bronchodilator therapy in moderate to severe COPD: a meta-analysis

Fragestellung

the primary objective of this meta-analysis is to evaluate the efficacy of dual therapy with LABA + LAMA compared with monotherapy with LAMA for moderate to severe COPD

Methodik

Population:

- adult patients with moderate to severe COPD

Intervention/ Komparator:

- LABA + LAMA with long-acting bronchodilator monotherapy (LAMA) in adult patients with moderate to severe COPD

Endpunkte:

- FEV1 and SGRQ scores at baseline and 12 weeks
- incidence of adverse events, serious adverse events, and cardiovascular events at 12 weeks

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, CINAHL, and Web of Science databases
- from inception through March 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scoring system

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 18 full-text RCTs
- 6086 patients

Charakteristika der Population:

Table 1. Included Studies.

Study	Inclusion criteria	Duration	Study outcomes: Primary outcome	Study outcomes: Secondary outcome	Jadad score
Mahler et al (a)[23]	≥40 Years with moderate to severe COPD, with a smoking history ≥10 pack-years and PB FEV_1 ≤65% and ≥30% of predicted normal and PB FEV_1/FVC <70% at screening	12 Weeks	n = 1134 AUC FEV_1 Change from Baseline • Moderate COPD (n = 259): I +T vs T LSM 120 mL, 95% CI = 90-160 mL; $P \leq 0.001$ • Severe or very severe COPD (n = 302): I +T vs T LSM 130 mL, 95% CI = 100-160 mL $P \leq 0.001$	Difference in trough FEV_1 change from baseline • Moderate COPD (n = 259): LSM 90 mL; 95% CI = 50-130 mL; $P \leq 0.001$ • Severe or very severe COPD (n = 302): LSM 70 mL; 95% CI = 30-110 mL; $P \leq 0.001$ Any adverse effect • I + T (n = 570): 45.4% • T (n = 561): 41.2%	5
Mahler et al (b)[23]			n = 1142 AUC FEV_1 change from baseline • Moderate COPD (n = 259): I +T vs T LSM 130 mL; 95% CI = 90-160 mL; $P \leq 0.001$ • Severe or very severe COPD (n = 302): I +T vs T LSM 110 mL; 95% CI = 80-140 mL; $P \leq 0.001$	Difference in trough FEV_1 change from baseline • Moderate COPD (n = 261): LSM 90 mL; 95% CI = 60-120 mL; $P \leq 0.001$ • Severe or very severe COPD (n = 304): LSM 60 mL; 95% CI = 30-90 mL $P \leq 0.001$ Any adverse effect • I + T (n = 572): 43.0% • T (n = 570): 40.2%	5
Bateman et al[15]	≥40 Years, with moderate-to-severe stable COPD and a smoking history of ≥10 years	26 Weeks	n = 2144 Treatment difference, trough FEV_1 change from baseline • I + G vs I: LSM 0.07 L; $P < 0.001$ • I + G vs G LSM 0.09 L; $P < 0.001$	Treatment difference, trough FEV_1 • I + G vs T: LSM 0.08 L; $P < 0.001$ Any adverse event • I + G (n = 474) = 55.1% • G (n = 476) = 61.3% • T (n = 480) = 57.3% Serious adverse events • I + G (n = 474) = 4.6% • G (n = 476) = 6.1% • T (n = 480) = 4.0% MACE • I + G (n = 474) = 0% • G (n = 476) = 1.5% • T (n = 480) = 0.8%	5
Donohue et al[9]	≥40 Years with a clinically established history of COPD and smoking history of ≥10 pack-years, had a PB FEV_1/FVC <0.70 and a PB FEV_1 of <70% of predicted normal values and a score of ≥2 on the modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale	24 Weeks	n = 1532 Trough FEV_1 change from baseline[a] • V + U (n = 413): LSM 0.171 L, SE ±0.0126 • U (n = 418): LSM 0.119 L, SE ±0.0126 • V (n = 421): LSM 0.076 L, SE ±0.0127	SGRQ score change from baseline • V + U (n = 413): −8.07, SE ±0.749 • U (n = 418): −7.25, SE ±0.753 • V (n = 421): −7.75, SE ±0.760 Any adverse effect • V + U (n = 413): 51% • U (n = 418): 52% • V (n = 421): 48% Serious adverse events • V + U (n = 413): 5% • U (n = 418): 6% • V (n = 421): 6%	3
Celli et al[10]	≥40 Years with a clinically established history of COPD and smoking history of ≥10 pack-years, had a PB FEV_1/FVC <0.70 and a PB FEV_1 of <70% of predicted normal values and a score of ≥2 on the mMRC Dyspnea Scale	24 Weeks	n = 1489 Trough FEV_1 change from baseline[a] • V + U (n = 403): LSM 0.207 L, ±SE 0.0119 • U (n = 404): LSM 0.129 L, ±SE 0.0119 • V (n = 404): LSM 0.093 L, ±SE 0.0121	Any adverse event • V + U (n = 403): 52% • U (n = 404): 53% • V (n = 404) = 53% Serious adverse event • V + U (n = 403): 6% • U (n = 404): 5% • V (n = 404) = 5%	5

Table 1. (continued).

Study	Inclusion criteria	Duration	Study outcomes: Primary outcome	Study outcomes: Secondary outcome	Jadad score
Donohue et al[11]	≥40 Years of age, with a smoking history of ≥10 pack-years and an established clinical history of COPD, patients had a post-salbutamol FEV_1/FVC ratio <0.70 and a post-salbutamol FEV_1 ≥35% and ≤80% of predicted values	52 Weeks	n = 563 Any adverse effect • U + V (n = 226): 53.1% • U (n = 227): 58.1% • P (n = 109): 52.3% Serious adverse events • U + V (n = 226): 6.2% • U (n = 227): 7.5% • P (n = 109): 6.4% Cardiac adverse events • U + V (n = 226): 15% • U (n = 227): 22% • P (n = 109): 23%	Trough FEV_1 change from baseline • U + VI (n = 226): 0.231 L (95% CI = 0.153-0.310) • U (n = 227): 0.178 L (95% CI = 0.098-0.258)	
Decramer et al (a)[12]	≥40 Years with moderate to very severe COPD	24 Weeks	n = 1141 Trough FEV_1 change from baseline[a] • V + U (n = 207): LSM 0.211, ±SE 0.018 • T (n = 203): LSM 0.121, ±SE 0.019 • V (n = 205): LSM 0.121, ±SE 0.019	SGRQ change from baseline • V + U (n = 207): LSM −6.87, ±SE 1.02 • T (n = 203): LSM −7.62, ±SE 1.05 • V (n = 205): LSM −8.29, ±SE 1.06	5
Decramer et al (b)[12]			n = 1191 Trough FEV_1 change from baseline[a] • V + U (n = 217): LSM 0.208, ±SE 0.018 • T (n = 215): LSM 0.149, ±SE 0.018 • U (n = 222): LSM 0.186 ±SE 0.018	SGRQ change from baseline • V + U (n = 217): LSM −9.95, ±SE 0.98 • T (n = 215): LSM −9.78, ±SE 0.95 • U (n = 222): LSM −8.40, ±SE 0.97 Any adverse events • V + U (n = 212) = 51% • T (n = 208) = 39% • V (n = 209) = 47% Serious adverse events • V + U (n = 212) = 3% • T (n = 208) = 6% • V (n = 209) = 7%	5
Singh et al[18]	≥40 Years of age with moderate to severe COPD with a smoking history ≥10 pack-years	24 Weeks	n = 1729 1-Hour postdose FEV_1 change from baseline • F + A (n = 385): LSM 0.299 L • A (n = 385): LSM 0.174 L • F (n = 384): LSM 0.160 L	SGRQ change from baseline • F + A (n = 385): −7.2 • A (n = 385): −5.8 • F (n = 384): −5.6 Any adverse events • F + A (n = 385): 50.4% • A (n = 385): 49.4% • F (n = 384): 56.5% Serious adverse events • F + A (n = 385): 6% • A (n = 385): 4.2% • F (n = 384): 3.6%	5
ZuWallack et al (a)[21]	≥40 Years of age with moderate to severe COPD, PB FEV_1 ≥30% and <80% of predicted normal, and PB FEV_1/FVC <70% with a smoking history ≥10 pack-years	12 Weeks	n = 1132 AUC 0-3 hours FEV_1 • O + T (n = 527): mean 0.313, ±SE 0.010 • T (n = 525): mean 0.196, ±SE 0.010 Trough FEV_1 change from baseline[a] • O + T (n = 527): mean 0.297, ±SE 0.009 • T (n = 525): mean 0.191, ±SE 0.009	SGRQ mean score at 12 weeks • O + T (n = 1039): 41.2, ±SE 0.33 • T (n = 1055): 43.1, ±SE 0.33 Any adverse event • O + T (n = 567): 45.3% • T (n = 565): 42.8% Serious adverse events • O + T (n = 567): 7.1% • T (n = 565): 4.6%	3

Table 1. (continued).

Study	Inclusion criteria	Duration	Study outcomes: Primary outcome	Study outcomes: Secondary outcome	Jadad score
ZuWallack et al (b)[21]		12 Weeks	n = 1135 AUC 0-3 hours FEV_1 • O + T (n = 523): mean 0.297, ±SE 0.010 • T (n = 538): mean 0.191 ±SE 0.010 Trough FEV_1 change from baseline[a] • O + T (n = 523): mean 0.175, ±SE 0.009 • T (n = 538): mean 0.135, ±SE 0.009	SGRQ mean score at 12 weeks • O + T (n = 1039): 41.2, ±SE 0.33 • T (n = 1055): 43.1, ±SE 0.33 Any adverse event • O + T (n = 566): 40.1% • T (n = 569): 43.2% Serious adverse events • O + T (n = 566): 4.2% • T (n = 569): 4.7%	3
Maleki-Yazdi et al[13]	>40 Years with moderate to very severe COPD and an established clinical history of COPD	24 Weeks	n = 905 Trough FEV_1 change from baseline[a] • V + U (n = 454): LSM 0.208, ±SE 0.0114 • T (451): 0.093, ±SE 0.0115	SGRQ change from baseline • V + U (n = 454): −7.21, ±SE 0.538 • T (451): −5.17, ±SE 0.548 Any adverse event • V + U (n = 454): 44% • T (451): 42% Any serious adverse event • V + U (n = 454): 4% • T (451): 4% Any cardiovascular event • V + U (n = 454): 2% • T (451): 2%	5
Asai et al[16]	≥40 Years with moderate to severe COPD, a smoking history of ≥10 pack-years, a PB FEV_1 ≥30% and <80% of the predicted normal, and a PB FEV_1/FVC <0.70 at screening	• SHINE: 26 weeks • ARISE: 52 weeks	n = 340 Trough FEV_1 change from baseline • I + G (n = 161): LSM 1.50 L • T (n = 79): LSM 1.42 L	SGRQ total score • I + G (n = 161): 28.84 • T (n = 79): 32.42 Any adverse event • I + G (n = 161): 65.2% • T (n = 79): 65.8%	1
Hashimoto et al[17]	≥40 Years with moderate to severe COPD, a smoking history of ≥10 pack-years, a PB FEV_1 ≥30% and <80% of the predicted normal, and a PB FEV_1/FVC <0.70 at screening	26 Weeks	n = 182 Trough FEV_1 change from baseline • I + G (n = 42) vs I (n = 41): 90 mL; $P = 0.015$ • I+G (n = 42) vs G (n = 40): 100 mL; $P = 0.004$ • I +G (n = 42) vs T (n = 40): 90 mL; $P = 0.017$ • I +G (n = 42) vs P (n = 19): 280 mL; $P < 0.001$	Any adverse event • I + G (n = 42): 50% • T (n = 40): 77.5% • I (n = 41): 65.9% • G (n = 40): 60.0% • P (n = 19): 62.2%	5
Buhl et al[22]	≥40 Years with moderate-to-severe COPD, a smoking history of ≥10 pack-years, a PB FEV_1 <80% of the predicted normal, and a PB FEV_1/FVC <0.70 at screening	24 Weeks	n = 5163 Prespecified analysis • Any adverse event ○ T + O (n = 1029): 74% ○ T (n = 1033): 73.3% ○ O (n = 1038): 76.6% • Serious adverse events ○ T + O (n = 1029): 16.4% ○ T (n = 1033): 16.7% ○ O (n = 1038): 17.4% • MACE ○ T + O (n = 1029): 2.3% ○ T (n = 1033): 1.8% ○ O (n = 1038): 2.4%		2

Table 1. (continued)

Study	Inclusion criteria	Duration	Study outcomes: Primary outcome	Study outcomes: Secondary outcome	Jadad score
D'Urzo et al[19]	≥40 Years of age with moderate to severe COPD, PB FEV_1 ≥30% and <80% of predicted normal, and PB FEV_1/FVC <70% with a smoking history ≥10 pack-years	28 Weeks	n = 921 Any adverse event • F + A (n = 182): 65.9% • A (n = 194): 67.5% • F (n = 192): 64.6% Serious adverse event • F + A (n = 182): 7.7% • A (n = 194): 67.5% • F (n = 192): 64.6%		5
Kerwin et al[14]	≥40 Years of age with a diagnosis of COPD PB FEV_1 of ≤70% and ≥50% of normal predicted values, mMRC Dyspnea Scale score of ≥1	12 Weeks	n = 494 Trough FEV_1 change from baseline[a] • V + U (n = 224): LSM 74 mL ±SE 15.5 • T (n = 225): LSM −14 mL ±SE 15.5	SGRQ change total score • V + U (n = 225): LSM −3.23 ±SE 0.59 • T (n = 232): LSM −2.67 ±SE 0.59 Any adverse event • V + U (n = 247): 30% • T (n = 247): 31% Cardiac adverse events • V + U (n = 247): 1.6% • T (n = 247): 1.2%	5
Sethi et al[20]	≥40 Years with stable, moderate to very severe symptomatic COPD (PB FEV_1/FVC <70% and PB FEV_1 <80% of predicted at screening, and a COPD Assessment Test score ≥10 at screening and randomization)	24 Weeks	n = 1583 Trough FEV_1 change from baseline • F + A (n = 314) vs T (n = 475): 19 mL; *P*, ns • F + A (n = 314) vs A (n = 475): 14 mL; *P*, ns • F + A (n = 314) vs F (n = 319): 55 mL; *P* < 0.001	SGRQ total score change from baseline • A + F (n = 314): 4.68 • T (n = 475): 5.58 • A (n = 475): 4.95 • F (n = 319): 3.96 Any adverse event • A + F (n = 314): 58.3% • T (n = 475): 60.0% • A (n = 475): 60.8% • F (n = 319): 65.8% Serious adverse event • A + F (n = 314): 7.3% • T (n = 475): 7.8% • A (n = 475): 8.6% • F (n = 319): 6.9% MACE • A + F (n = 314): 0.6% • T (n = 475): 0.6% • A (n = 475): 0.4% • F (n = 319): 1.3%	5

Abbreviations: A, aclidinium; AUC, standardized area under the curve; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; F, formoterol; FEV_1, forced expiratory volume at 1 s; FVC, forced vital capacity; G, glycopyrronium; I, indacaterol; LSM, least-squares mean; MACE, major adverse cardiac event; O, olodaterol; P, placebo; PB, postbronchodilator; SGRQ, St George Respiratory Questionnaire; T, tiotropium; U, umeclidinium; V, vilanterol.
[a]Primary outcome used in our analysis.

Qualität der Studien:

Siehe Table 1

Studienergebnisse:

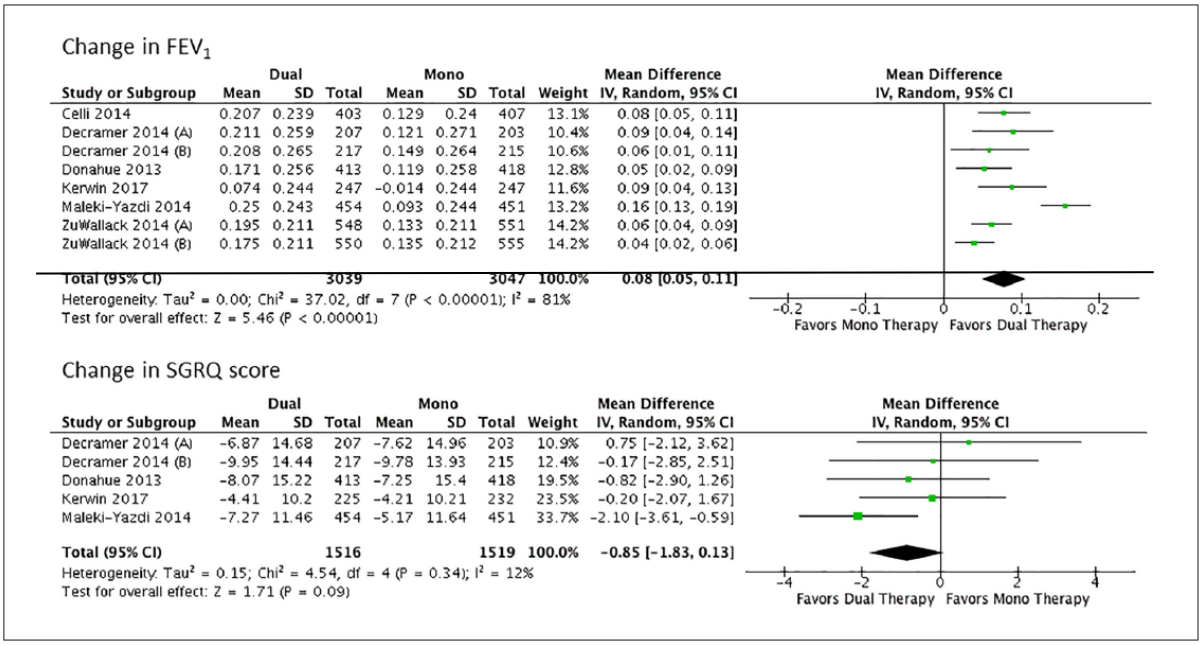


Figure 2. Efficacy as measured by FEV_1 and SGRQ score.
Abbreviations: FEV_1, forced expiratory volume at 1 s; SGRQ, St George Respiratory Questionnaire.

The 18 studies included in this meta-analysis had a total of 6086 patients. FEV1 change from baseline to 12 weeks was reported in 8 of the 18 studies and increased an average of 80 mL more with dual therapy versus monotherapy (mean difference [MD] = 0.08 L; 95% CI = 0.05-0.11 L; I2 = 81%; P < 0.00001).

Changes in SGRQ scores from baseline to 12 weeks were reported in 5 of 18 studies and did not differ between the dual therapy and monotherapy groups (MD = −0.85; 95% CI = −0.83-0.13; I2 = 12%; P = 0.34). Of the 8 studies reporting FEV1 outcomes, 5 reported SGRQ outcomes.

All 18 studies reported on any adverse events. Overall adverse events did not differ between the groups (odds ratio [OR] = 1.00; 95% CI = 0.92-1.09; I2 = 27%; P = 0.14). There was no difference in serious adverse events, which were reported in 11 studies (OR = 1.01; 95% CI = 0.86-1.18; I2 = 20%; P = 0.75). In addition, there was no difference in cardiac adverse event rates reported in 6 studies (OR = 0.88; 95% CI = 0.58-1.34; I2 = 20%; P = 0.29). Figures 2 and 3 display the forest plots for these analyses. Post hoc subgroup analysis of 3 trials that compared dual therapy (umeclidinium/vilanterol) with LABA monotherapy (vilanterol) in 2053 patients showed that dual therapy resulted in a mean improvement in FEV1 at 12 weeks of 100 mL compared with LABA monotherapy (MD = 0.10 L; 95% CI = 0.08, 0.12; I2 = 0%; P < 0.00001).

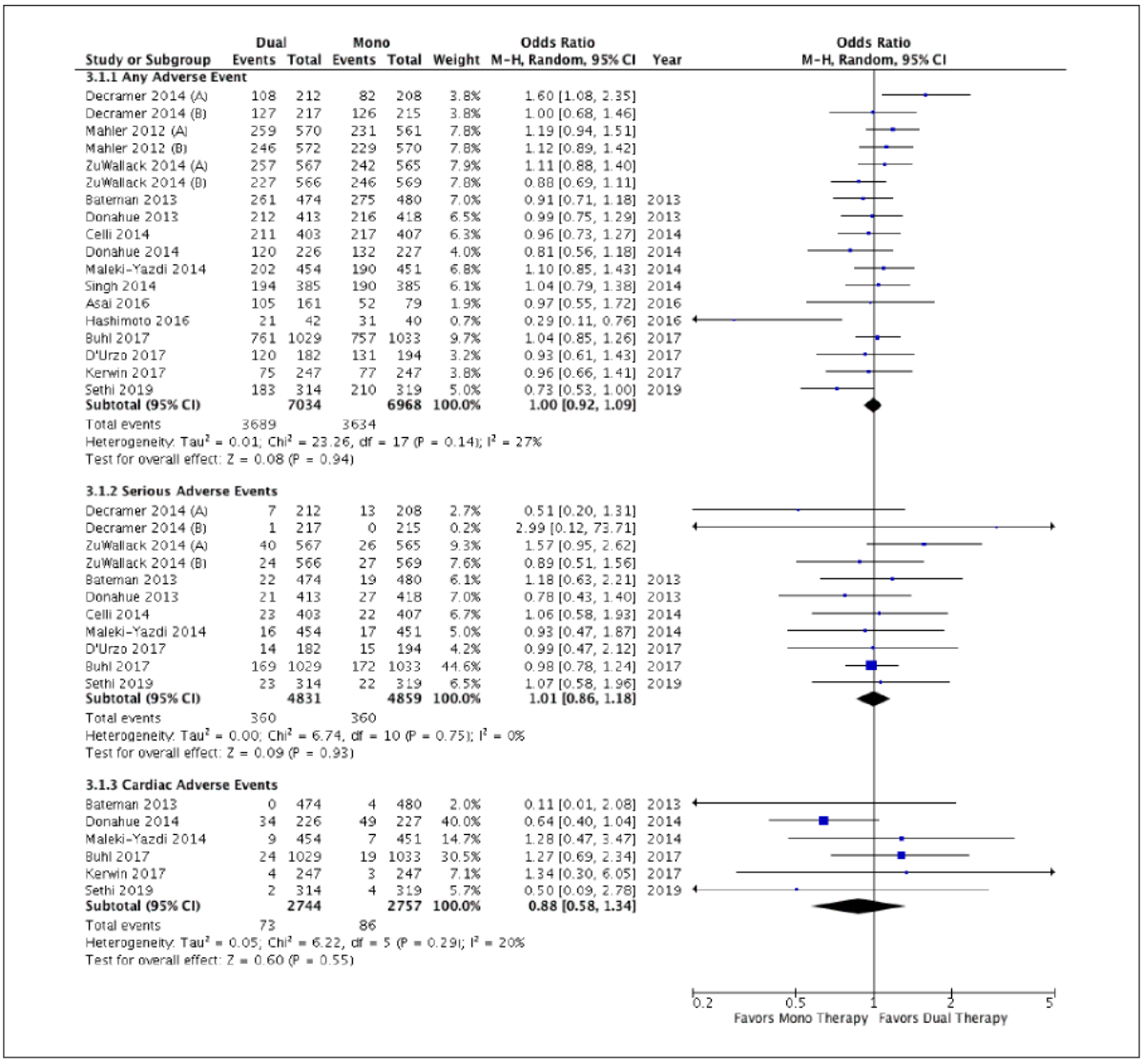


Figure 3. Adverse events.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Patients receiving dual bronchodilator therapy showed a greater improvement in lung function without increasing adverse events. Although combination therapy did not significantly improve symptom scores compared with monotherapy, any further improvement in FEV1 resulting from combined LABA + LAMA may benefit patients with COPD in the long-term.

Kommentare zum Review

Die Qualitätsbewertung der Primärliteratur wurde anhand der Jadad-Skala vorgenommen. Diese Bewertung ermöglicht keine umfassende Einschätzung des Verzerrungspotenzials.

3.3 Leitlinien

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2024[5].

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)

Zielsetzung/Fragestellung

goal was to produce recommendations for management of COPD based on the best scientific information available.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- This 2025 GOLD Report is the second update of the 2023-revised report
- Following systematic literature searches and double-blind review by the GOLD Science Committee, the GOLD report has been updated to include key peer-reviewed research publications from January 2023 to July 2024. In total, 164 new references have been added to the GOLD 2025 report.

LoE

Description of Levels of Evidence — Table A

Evidence Category	Sources of Evidence	Definition
A	Randomized controlled trials (RCTs)	Evidence is from endpoints of well-designed RCTs that provide consistent findings in the population for which the recommendation is made without any important limitations.
	Rich body of high quality evidence without any significant limitation or bias	Requires high quality evidence from ≥ 2 clinical trials involving a substantial number of subjects, or a single high quality RCT involving substantial numbers of patient without any bias.
B	Randomized controlled trials (RCTs) with important limitations	Evidence is from RCTs that include only a limited number of patients, post hoc or subgroup analyses of RCTs or meta-analyses of RCTs.
	Limited body of evidence	Also pertains when few RCTs exist, or important limitations are evident (methodologic flaws, small numbers, short duration, undertaken in a population that differs from the target population of the recommendation, or the results are somewhat inconsistent).
C	Non-randomized trials Observational studies	Evidence is from outcomes of uncontrolled or non-randomized trials or from observational studies.
D	Panel consensus judgment	Provision of guidance is deemed valuable but clinical literature addressing the subject is insufficient. Panel consensus is based on clinical experience or knowledge that does not meet the above stated criteria.

YRIGHT MATERIALS - DO NOT COPY/REDISTRIBUTE

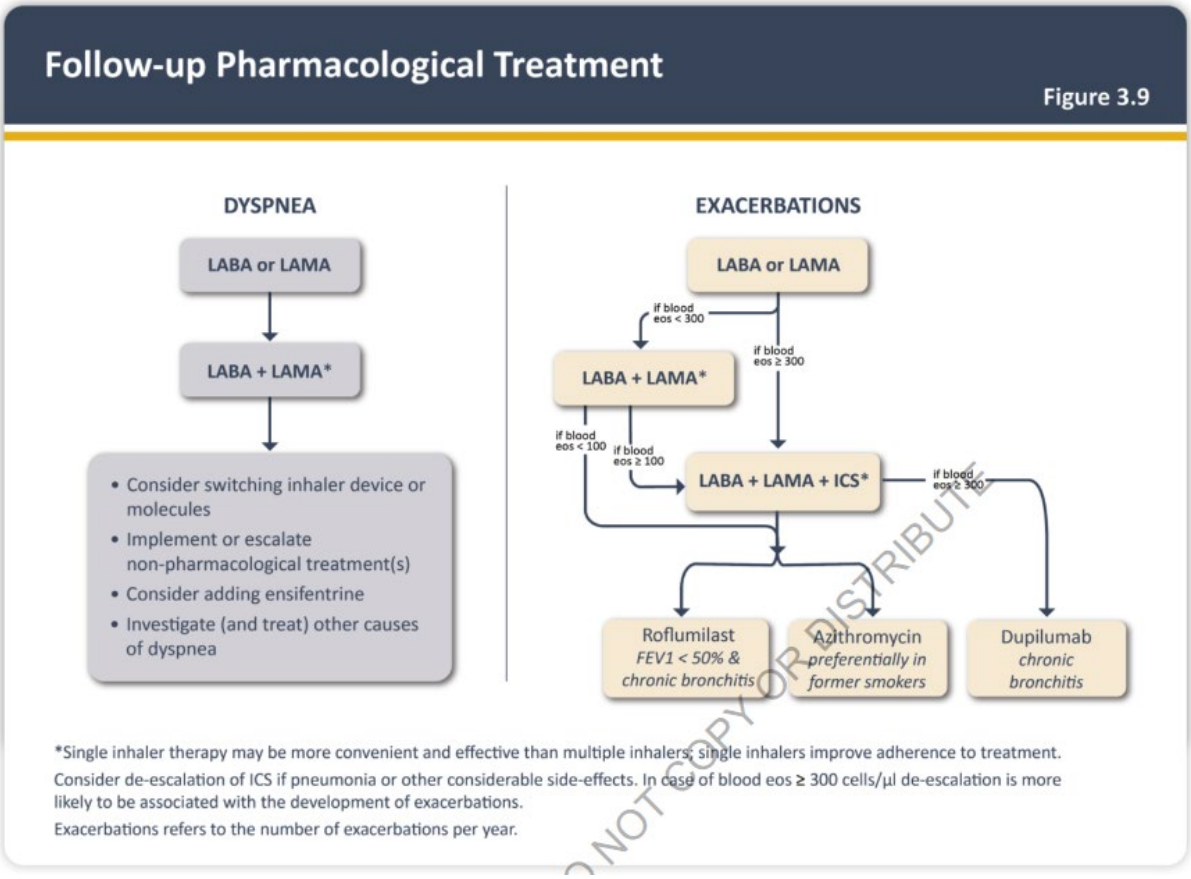
GoR

- Grade of Recommendation nicht klar differenziert vom Level of Evidence

Sonstige methodische Hinweise

Levels of evidence have been assigned to evidence-based recommendations where appropriate. Evidence levels are indicated in boldface type enclosed in parentheses after the relevant statement e.g., (Evidence A). The methodological issues concerning the use of evidence from meta-analyses were carefully considered when i) treatment effect (or effect size) was consistent from one study to the next, and we needed to identify the common effect; ii) the effect varied from one study to the next, and there was a need to identify the reason for the variation.

Empfehlungen



DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

The follow-up pharmacological treatment algorithm (Figure 3.9) can be applied to any patient who is already taking maintenance treatment(s) irrespective of the GOLD group allocated at treatment initiation. If response to initial treatment is appropriate, maintain it. If not:

- Check adherence, inhaler technique and possible interfering comorbidities.
- The need to target primarily dyspnea/activity limitation or to prevent further exacerbations should be evaluated in each patient. Consider the predominant treatable trait to target (dyspnea or exacerbations).
  - Use the exacerbation pathway if both exacerbations and dyspnea need to be targeted.
- If a change in treatment is considered necessary, then select the corresponding algorithm for dyspnea (Figure 3.9 left column) or exacerbations (Figure 3.9 right column)
- Identify which box corresponds to the patient's current treatment and follow the suggested algorithm.

Dyspnea

- For patients with persistent breathlessness or exercise limitation on bronchodilator monotherapy, (703) the use of two long-acting bronchodilators is recommended.
- If the addition of a second long-acting bronchodilator does not improve symptoms, we suggest:
  - Considering switching inhaler device or molecules.
  - Implementing or escalating non-pharmacological treatment(s) e.g., pulmonary rehabilitation.
  - Considering adding ensifentrine if available.

- At all stages, dyspnea due to other causes (not COPD) should be investigated and treated appropriately. Inhaler technique and adherence should be considered as causes of inadequate treatment response. Rehabilitation should also be considered.

Exacerbations

- For patients with persistent exacerbations on bronchodilator monotherapy, escalation to LABA+LAMA isrecommended.
- In patients who develop further exacerbations on LABA+LAMA therapy we suggest escalation to LABA+LAMA+ICS.
- A beneficial response after the addition of ICS may be observed at blood eosinophil counts ≥ 100 cells/µL, with a greater magnitude of response more likely with higher eosinophil counts. (496)
- If patients treated with LABA+LAMA and eosinophil counts < 100 cells/µL still have exacerbations the following options may be considered:
  - Among those who are not currently smoking, consider adding azithromycin. (704,705) Consideration to the development of resistant organisms should be factored into decision-making.
  - Among those with FEV1 < 50%, symptoms of chronic bronchitis and history of prior severe exacerbation, consider adding roflumilast. (706-708)
- If patients treated with LABA+LAMA+ICS (or those with eosinophil counts < 100 cells/µL) still have exacerbations the following options may be considered:
  - Among those with eosinophils ≥ 300 cells/µl and symptoms of chronic bronchitis, consider adding dupilumab. (700,701)
  - Among those who are not currently smoking, consider adding azithromycin. (704,705) Consideration to the development of resistant organisms should be factored into decision-making.
  - Among those with FEV1 < 50%, symptoms of chronic bronchitis and history of prior severe exacerbation, consider adding roflumilast. (706-708)
- Patients treated with LABA+LAMA+ICS should not have the ICS component withdrawn unless the inhaled corticosteroids were started inappropriately, there has been no response to ICS, they experience significant side-effects, or severe or recurrent pneumonia. The risks and benefits of discontinuing ICS should be considered. If blood eosinophils are ≥ 300 cells/µL de-escalation is more likely to be associated with the development of exacerbations. (709,710)

Evidence Supporting a Reduction in Mortality with Pharmacotherapy and Non-pharmacotherapy in COPD Patients

Figure 3.17

Therapy	RCT*	Treatment effect on mortality	Patient characteristics
Pharmacotherapy			
LABA+LAMA+ICS[1]	Yes	Single inhaler triple therapy compared to dual LABD therapy relative risk reduction: IMPACT: HR 0.72 (95% CI: 0.53, 0.99)[1a] ETHOS: HR 0.51 (95% CI: 0.33, 0.80)[1b]	Symptomatic people with a history of frequent and/or severe exacerbations
Non-pharmacological Therapy			
Smoking cessation[2]	Yes	HR for usual care group compared to intervention group (smoking cessation) HR 1.18 (95% CI: 1.02, 1.37)[2]	Asymptomatic or mildly symptomatic
Pulmonary rehabilitation[3#]	Yes	Old trials: RR 0.28 (95% CI 0.10, 0.84)[3a] New trials: RR 0.68 (95% CI 0.28, 1.67)[3b]	Hospitalized for exacerbations of COPD (during or ≤ 4 weeks after discharge)
Long-term oxygen therapy[4]	Yes	NOTT: ≥ 19 hours of continuous oxygen vs ≤ 13 hours: 50% reduction[4a] MRC: ≥ 15 hours vs no oxygen: 50% reduction[4b]	PaO_2 ≤ 55 mmHg or < 60 mmHg with *cor pulmonale* or secondary polycythemia
Noninvasive positive pressure ventilation[5]	Yes	12% in NPPV (high IPAP level) and 33% in control HR 0.24 (95% CI 0.11, 0.49)[5]	Stable COPD with marked hypercapnia
Lung volume reduction surgery[6]	Yes	0.07 deaths/person-year (LVRS) vs 0.15 deaths/person-year (UC) RR for death 0.47 (p = 0.005)[6]	Upper lobe emphysema and low exercise capacity

*RCT with pre-specified analysis of the mortality outcome (primary or secondary outcome); #Inconclusive results likely due to differences in pulmonary rehabilitation across a wide range of participants and settings.

1. a) IMPACT trial (Lipson et al. 2020) and b) ETHOS trials (Martinez et al. 2021); 2.Lung Health Study (Anthonisen et al. 2005); 3. a) Puhan et al. (2011) and b) Puhan et al. 2016; 4. a) NOTT (NOTT, 1980) and b) MRC (MRC, 1981); 5. Kohlein trial (Kohlein et al. 2014); 6. NETT trial (Fishman et al. 2003)

ICS: inhaled corticosteroid; IPAP: inspiratory positive airway pressure; LABA: long-acting beta$_2$-agonist; LABD: long-acting bronchodilator; LAMA: long-acting anti-muscarinic; LTOT: long-term oxygen therapy; NPPV: noninvasive positive pressure ventilation; LVRS: lung volume reduction surgery; UC: usual treatment control group.

GHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

Maintenance Medications in COPD*

Figure 3.18

Generic Drug Name	Inhaler Type	Nebulizer	Oral/Injectable Delivery	Duration of Action
BETA$_2$-Agonists				
Short-acting (SABA)				
Fenoterol	MDI	✓	tablet, solution	variable
Levalbuterol	MDI	✓		variable
Salbutamol (albuterol)	MDI & DPI	✓	syrup, tablet	variable
Terbutaline	DPI		tablet	variable
Long-acting (LABA)				
Arformoterol		✓		12 hours
Formoterol	DPI	✓		12 hours
Indacaterol	DPI			24 hours
Olodaterol	SMI			24 hours
Salmeterol	MDI & DPI			12 hours
Anticholinergics				
Short-acting (SAMA)				
Ipratropium bromide	MDI	✓		6-8 hours
Oxitropium bromide	MDI	✓		7-9 hours
Long-acting (LAMA)				
Aclidinium bromide	DPI			12 hours
Glycopyrronium bromide	DPI		solution	variable
Tiotropium	DPI, SMI, MDI			24 hours
Umeclidinium	DPI			24 hours
Glycopyrronium		✓		12 hours
Revefenacin		✓		24 hours
Combination Short-Acting Beta$_2$-Agonist Plus Anticholinergic in One Device (SABA+SAMA)				
Fenoterol/ipratropium	SMI	✓		6-8 hours
Salbutamol/ipratropium	SMI, MDI	✓		variable
Combination Long-Acting Beta$_2$-Agonist Plus Anticholinergic in One Device (LABA+LAMA)				
Formoterol/aclidinium	DPI			12 hours
Formoterol/glycopyrronium	MDI			12 hours
Indacaterol/glycopyrronium	DPI			12-24 hours
Vilanterol/umeclidinium	DPI			24 hours
Olodaterol/tiotropium	SMI			24 hours
Methylxanthines				
Aminophylline			solution, injectable	variable
Theophylline (SR)			tablet, capsule, elixir, solution, injectable	variable
Combination of Long-Acting Beta$_2$-Agonist Plus Corticosteroid in One Device (LABA+ICS)				
Formoterol/beclometasone	MDI, DPI			12 hours
Formoterol/budesonide	MDI, DPI			12 hours
Formoterol/mometasone	MDI			12 hours
Salmeterol/fluticasone propionate	MDI, DPI			12 hours
Vilanterol/fluticasone furoate	DPI			24 hours
Triple Combination in One Device (LABA+LAMA+ICS)				
Fluticasone/umeclidinium/vilanterol	DPI			24 hours
Beclometasone/formoterol/glycopyrronium	MDI, DPI			12 hours
Budesonide/formoterol/glycopyrrolate	MDI			12 hours
Phosphodiesterase-3 and/or -4 Inhibitors				
Roflumilast			tablet	24 hours
Ensifentrine		✓		12 hours
Mucolytic Agents				
Erdosteine			capsule, suspension	12 hours
Carbocysteine†			capsule, packet, solution,syrup	6-8 hours
N-acetylcysteine†		✓	solution, tablet	2-6 hours
Biologics				
Dupilumab			injectable	2 weeks

*This list is not exhaustive. Not all formulations are available in all countries. In some countries other formulations and dosages may be available. †Dosing regimens are under discussion. MDI = metered dose inhaler; DPI = dry powder inhaler; SMI = soft mist inhaler. Note that glycopyrrolate & glycopyrronium are the same compound.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

Bronchodilators

Bronchodilators are medications that increase FEV1 and/or change other spirometric variables (Figure 3.19). They act by altering airway smooth muscle tone and the improvements in expiratory flow reflect widening of the airways rather than changes in lung elastic recoil. Bronchodilators tend to reduce dynamic hyperinflation at rest and during exercise,(306,892) and improve exercise performance. The extent of

these changes, especially in patients with severe and very severe COPD, is not easy to predict from the improvement in FEV1 measured at rest.(893,894)

Bronchodilator dose-response (FEV1 change) curves are relatively flat with all classes of bronchodilators.(895-901) Increasing the dose of either a beta2-agonist or an anticholinergic by an order of magnitude, especially when given by a nebulizer, appears to provide subjective benefit in acute episodes(902) but is not necessarily helpful in stable disease.(903) Bronchodilator medications in COPD are most often given on a regular basis to prevent or reduce symptoms. Toxicity is also dose-related (Figure 3.18). Use of short acting bronchodilators on a regular basis is not generally recommended.

Beta2-agonists

The principal action of beta2-agonists is to relax airway smooth muscle by stimulating beta2-adrenergic receptors, which increases cyclic AMP and produces functional antagonism to bronchoconstriction. There are short-acting (SABA) and long-acting (LABA) beta2-agonists. The effect of SABAs usually wears off within 4 to 6 hours.(897,898) Regular and as- needed use of SABAs improve FEV1 and symptoms.(904) LABAs show duration of action of 12 or more hours and do not preclude additional benefit from as-needed SABA therapy.(905)

Formoterol and salmeterol are twice-daily LABAs that significantly improve FEV1 and lung volumes, dyspnea, health status, exacerbation rate and number of hospitalizations,(906) but have no effect on mortality or rate of decline of lung function. Indacaterol is a once daily LABA that improves breathlessness,(907,908) health status(908) and exacerbation rate.(908) Some patients experience cough following the inhalation of indacaterol. Oladaterol and vilanterol are additional once daily LABAs that improve lung function and symptoms.(909,910)

Adverse effects

Stimulation of beta2-adrenergic receptors can produce resting sinus tachycardia and has the potential to precipitate cardiac rhythm disturbances in susceptible patients. Exaggerated somatic tremor is troublesome in some older patients treated with higher doses of beta2-agonists, regardless of route of administration. Although hypokalemia can occur, especially when treatment is combined with thiazide diuretics,(911) and oxygen consumption can be increased under resting conditions in patients with chronic heart failure,(912) these metabolic effects decrease over time (i.e., show tachyphylaxis). Mild falls in partial pressure of oxygen (PaO2) can occur after administration of both SABAs and LABAs(913) but the clinical significance of these changes is uncertain. Despite prior concerns related to the use of beta2- agonists in the management of asthma, no association between beta2-agonist use and loss of lung function or increased mortality has been reported in COPD.(906,914,915)

Antimuscarinic drugs

Antimuscarinic drugs block the bronchoconstrictor effects of acetylcholine on M3 muscarinic receptors expressed in airway smooth muscle.(916) Short-acting antimuscarinics (SAMAs), namely ipratropium and oxitropium, also block the inhibitory neuronal receptor M2, which potentially can cause vagally induced bronchoconstriction.(917) Long-acting muscarinic antagonists (LAMAs), such as tiotropium, aclidinium, glycopyrronium bromide (also known as glycopyrrolate), umeclidinium and revefenacin have prolonged binding to M3 muscarinic receptors, with faster dissociation from M2 muscarinic receptors, thus prolonging the duration of bronchodilator effect.(916)

A systematic review of RCTs concluded that ipratropium, a short acting muscarinic antagonist, alone provided small benefits over short-acting beta2-agonist in terms of lung function, health status and requirement for oral steroids.(918) Among LAMAs, some are administered once a day (tiotropium, umeclidinium, revefenacin), others twice a day (aclidinium), and some are approved for once daily dosing in some countries and twice daily dosing in others (glycopyrrolate).(916,919) LAMA treatments improve symptoms, including cough and sputum and health status.(916,920,921) They also improve the effectiveness of pulmonary rehabilitation(922,923) and reduce exacerbations and related hospitalizations.(920) Clinical trials have shown a greater effect on exacerbation rates for LAMA treatment (tiotropium) versus LABA treatment.(924,925)

Adverse effects

Inhaled anticholinergic drugs are poorly absorbed which limits the troublesome systemic effects observed with atropine.(916,926) Extensive use of this class of agents in a wide range of doses and clinical settings has shown them to be very safe. The main side effect is dryness of mouth.(917,927) Although occasional urinary symptoms have been reported, there are no data to prove a true causal relationship.(928) Some patients using ipratropium report a bitter, metallic taste. An unexpected small increase in cardiovascular events in COPD patients regularly treated with ipratropium bromide has been reported.(929,930) In a large, long-term clinical trial in COPD patients, tiotropium added to other standard therapies had no effect on cardiovascular risk.(889) Although there were some initial concerns regarding the safety of tiotropium delivery via the Respimat®(931) inhaler, the findings of a large trial observed no difference in mortality or exacerbation rates when comparing tiotropium in a dry-powder inhaler and the Respimat® inhaler.(932) There are less safety data available for the other LAMAs, but the rate of anti-cholinergic side effects for

drugs in this class appears to be low and generally similar. Use of solutions with a facemask can precipitate acute glaucoma, probably as a direct result of the contact between the solution and the eye.(933-935)

Methylxanthines

Controversy remains about the exact effects of xanthine derivatives. They may act as non-selective phosphodiesterase inhibitors, but have also been reported to have a range of non-bronchodilator actions, the significance of which is disputed.(936-938) Data on duration of action for conventional, or even slow-release, xanthine preparations are lacking in COPD.

Theophylline, the most commonly used methylxanthine, is metabolized by cytochrome P450 mixed function oxidases. Clearance of the drug declines with age. Many other physiological variables and drugs modify theophylline metabolism. Enhanced inspiratory muscle function has been reported in patients treated with methylxanthines,(936) but whether this reflects a reduction in gas trapping or a primary effect on the respiratory skeletal muscles is not clear. All studies that have shown efficacy of theophylline in COPD were performed with sustained-release preparations.

There is evidence for a modest bronchodilator effect compared with placebo in stable COPD.(939) Addition of theophylline to salmeterol produces a greater improvement in FEV1 and breathlessness than salmeterol alone.(940,941) Earlier studies reported contradictory evidence regarding the effect of low-dose theophylline on exacerbation rates.(942,943) A study that investigated the effectiveness of adding low-dose theophylline to ICS in COPD patients at increased risk of exacerbation showed no difference compared with placebo in the number of COPD exacerbations over a one-year period.(944) A large placebo-controlled trial showed no effect of oral theophylline alone or in combination with prednisolone 5 mg daily on exacerbations of severe COPD.(945)

Adverse effects

Toxicity is dose-related, which is a particular problem with xanthine derivatives because their therapeutic ratio is small and most of the benefit occurs only when near-toxic doses are given.(937,939) Methylxanthines are non-specific inhibitors of all phosphodiesterase enzyme subsets, which explains their wide range of toxic effects. Problems include atrial and ventricular arrhythmias (which can prove fatal) and grand mal convulsions (which can occur irrespective of prior epileptic history). Other side effects include headaches, insomnia, nausea, and heartburn, and these may occur within the therapeutic range of serum levels of theophylline. These medications have significant interactions with commonly used medications such as erythromycin (but not azithromycin), certain quinolone antibiotics (ciprofloxacin, but not ofloxacin), allopurinol, cimetidine (but not ranitidine), serotonin uptake inhibitors (fluvoxamine) and the 5- lipoxygenase inhibitor zileuton.

Combination bronchodilator therapy

Combining bronchodilators with different mechanisms and durations of action may increase the degree of bronchodilation with a lower risk of side-effects compared to increasing the dose of a single bronchodilator.(946,947) Combinations of SABAs and SAMAs are superior compared to either medication alone in improving FEV1 and symptoms.(948) Treatment with formoterol and tiotropium in separate inhalers has a bigger impact on FEV1 than either component alone.(949) There are numerous combinations of a LABA and LAMA in a single inhaler available (Figure 3.18). These combinations improve lung function compared to placebo;(946) this improvement is consistently greater than long-acting bronchodilator monotherapy effects although the magnitude of improvement is less than the fully additive effect predicted by the individual component responses.(950) Single inhalers improve adherence to treatment.(951) In studies where patient reported outcomes (PROs) are the primary endpoint or in pooled analyses, combination bronchodilators have a greater impact on PROs compared to monotherapies.(952-955) In one clinical trial, combination LABA+LAMA treatment had the greatest improvement in quality of life compared to placebo or its individual bronchodilator components in patients with a greater baseline symptom burden.(956) A clinical trial showed that LABA+LAMA improved lung function and symptoms versus long-acting bronchodilator monotherapy in symptomatic patients with low exacerbation risk and not receiving inhaled corticosteroids.(695) The LABA+LAMA combination demonstrated favorable improvements compared with the monotherapies for the majority of outcomes irrespective of baseline HRQoL.(957) These clinical trials deal with group mean data, but symptom responses to LABA+LAMA combinations are best evaluated on an individual patient basis. A lower dose, twice daily regimen for a LABA+LAMA has also been shown to improve symptoms and health status in COPD patients(958) (Figure 3.19). These findings have been shown in people across different ethnic groups (Asian as well as European).(959)

Most studies with LABA+LAMA combinations have been performed in patients with a low rate of exacerbations. One study in patients with a history of exacerbations indicated that a combination of long-acting bronchodilators is more Be sure to read and understand the paragraph entitled Important Purpose & Liability Disclaimer 85 effective than long-acting bronchodilator monotherapy for preventing exacerbations.(960) Another large study found that combining a LABA with a LAMA did not reduce exacerbation rate as much as expected compared with a LAMA alone.(961) Another study in patients with a history of exacerbations showed that a combination LABA+LAMA decreased exacerbations to a greater

extent than an LABA+ICS combination.(962) However, another study in a population with high exacerbation risk (≥ 2 exacerbations and/or 1 hospitalization in the previous year) reported that LABA+ICS decreased exacerbations to a greater extent than a LABA+LAMA combination at higher blood eosinophil concentrations.(496) A large observational pharmaco-epidemiological study found similar effectiveness of LABA+LAMA and LABA+ICS but a significantly higher risk of pneumonia in those treated with LABA+ICS.(963)

Inhaled corticosteroids (ICS)

General considerations

In vitro evidence suggests that COPD-associated inflammation has limited responsiveness to corticosteroids. Moreover, some drugs including beta2-agonists, theophylline or macrolides may partially facilitate corticosteroid sensitivity in COPD.(964,965) The clinical relevance of this effect has not yet been fully established. In vivo data suggest that the dose-response relationships and long-term (> 3 years) safety of ICS in people with COPD are unclear and require further investigation.(962) Because the effects of ICS in COPD can be modulated by the concomitant use of long-acting bronchodilators, these two therapeutic options are discussed separately. Both current and ex-smokers with COPD benefit from ICS use in terms of lung function and exacerbation rates, although the magnitude of the effect is lower in heavy or current smokers compared to light or ex-smokers.(496,966)

Efficacy of ICS (alone)

Most studies have found that regular treatment with ICS alone does not modify the long-term decline of FEV1 nor mortality in people with COPD.(967) Studies and meta-analyses assessing the effect of regular treatment with ICS alone on mortality in people with COPD have not provided conclusive evidence of benefit.(967) In the TORCH trial, a trend toward higher mortality was observed for patients treated with fluticasone propionate alone compared to those receiving placebo or salmeterol plus fluticasone propionate combination.(844) However, an increase in mortality was not observed in COPD patients treated with fluticasone furoate in the Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Heightened Cardiovascular Risk (SUMMIT) trial.(968) In moderate COPD, fluticasone furoate alone or in combination with vilanterol was associated with slower decline in FEV1 compared with placebo or vilanterol alone by on average 9 mL/year.(969) A number of studies have investigated whether there is a relationship between ICS treatment and risk of lung cancer with conflicting results.(970)

ICS in combination with long-acting beta agonist (LABA+ICS)

In patients with moderate to very severe COPD and exacerbations, an ICS combined with a LABA is more effective than either component alone in improving lung function, health status and reducing exacerbations.(971,972) Clinical trials powered on all-cause mortality as the primary outcome failed to demonstrate a statistically significant effect of LABA+ICS combination therapy on survival.(844,968)

Adverse effects

There is high quality evidence from RCTs that ICS use modifies the airway microbiome(977) and is associated with higher prevalence of oral candidiasis, hoarse voice, skin bruising and pneumonia.(967) This excess risk has been confirmed in ICS studies using fluticasone furoate, even at low doses.(978) Patients at higher risk of pneumonia include those who currently smoke, are aged ≥ 55 years, have a history of prior exacerbations or pneumonia, a body mass index (BMI) < 25 kg/m2, a poor MRC dyspnea grade and/or severe airflow obstruction.(979,980) Independent of ICS use, there is evidence that a blood eosinophil count < 2% increases the risk of developing pneumonia.(981) In studies of patients with moderate COPD, ICS by itself or in combination with a LABA did not increase the risk of pneumonia.(968,980)

Results from RCTs have yielded varied results regarding the risk of decreased bone density and fractures with ICS treatment, which may be due to differences in study designs and/or differences between ICS compounds.(887,978,982-984) Results of observational studies suggest that ICS treatment could also be associated with increased risk of diabetes/poor control of diabetes,(985) cataracts,(986) and mycobacterial infection.(987) An increased risk of tuberculosis has been found in both observational studies and a meta-analysis of RCTs.(988-990) In the absence of RCT data on these issues, it is not possible to draw firm conclusions.(991) ICS and lung cancer incidence is discussed in Chapter 5.

Management of patients currently on LABA+ICS

In general, if there is an indication for ICS use then LABA+LAMA+ICS has been shown to be superior to LABA+ICS (Figure 3.22). For patients currently on LABA+ICS, it is important to review whether there was a relevant prior exacerbation history and whether there was a previous positive response to ICS treatment. Using this information, the following should be considered:

- If there was no relevant exacerbation history, then consider changing to LABA+LAMA (Figure 3.22).
- If there was a previous exacerbation history but currently there are no exacerbations this suggests a positive response to treatment.(992-997) If dyspnea persists despite treatment with LABA+ICS, escalation to LABA+LAMA+ICS should be considered.(998-1001)
- If the patient is currently suffering with exacerbations, then blood eosinophil counts can be used to guide treatment; if < 100 cells/µl then consider changing to LABA+LAMA, while ≥ 100 cells/µl suggests that LABA+LAMA+ICS should be used (Figure 3.22).

- The benefits and risks of ICS withdrawal should be carefully considered, with a blood eosinophil count > 300 cells/µl being an indicator of increased risk of exacerbations with ICS withdrawal.

Triple therapy (LABA+LAMA+ICS)

The step up in inhaled treatment to LABA plus LAMA plus ICS (triple therapy) can occur by various approaches(1002) and has been shown to improve lung function, patient reported outcomes and reduce exacerbations when compared to LAMA alone, LABA+LAMA and LABA+ICS.(493,495,496,1003-1010) A post-hoc analysis of one of the RCTs that evaluated the effects of LABA+LAMA+ICS showed that triple therapy improved clinical outcomes versus dual therapy regardless of smoking status.(1011)

A post-hoc pooled analysis of three triple therapy clinical trials in COPD patients with severe airflow obstruction and a history of exacerbations showed a non-significant trend for lower mortality (assessed as a safety outcome) with triple inhaled therapy compared to non-ICS based treatments.(1012) Two large one-year randomized controlled trials (named IMPACT and ETHOS) were reviewed earlier in Chapter 3 (see 'Therapeutic interventions that reduce COPD mortality') and provide new evidence on mortality reduction with fixed-dose inhaled triple combinations compared to dual bronchodilation.(699,1013)

Oral glucocorticoids

Oral glucocorticoids have numerous side effects, including steroid myopathy(1014) which can contribute to muscle weakness, decreased functionality, and respiratory failure in people with very severe COPD. Systemic glucocorticoids for treating acute exacerbations in hospitalized patients, or during emergency department visits, have been shown to reduce the rate of treatment failure, the rate of relapse and to improve lung function and breathlessness.(1015) Conversely, prospective studies on the long-term effects of oral glucocorticoids in stable COPD are limited.(1016,1017) Therefore, while oral glucocorticoids play a role in the acute management of exacerbations, they have no role in the chronic daily treatment in COPD because of a lack of benefit balanced against a high rate of systemic complications.

Phosphodiesterase-4 (PDE4) inhibitor

The principal action of PDE4 inhibitors is to reduce inflammation by inhibiting the breakdown of intracellular cyclic AMP.(1018) Roflumilast is a once daily oral medication with no direct bronchodilator activity. Roflumilast reduces moderate and severe exacerbations treated with systemic corticosteroids in patients with chronic bronchitis, severe to very severe COPD, and a history of exacerbations.(1019) The effects on lung function are also seen when roflumilast is added to long-acting bronchodilators,(1020) and in patients who are not controlled on fixed-dose LABA+ICS combinations.(706) The beneficial effects of roflumilast have been reported to be greater in patients with a prior history of hospitalization for an acute exacerbation.(705,708) There has been no study directly comparing roflumilast with an inhaled corticosteroid.

Adverse effects

Roflumilast has more adverse effects than inhaled medications for COPD.(1021) The most frequent are diarrhea, nausea, reduced appetite, weight loss, abdominal pain, sleep disturbance, and headache. Adverse effects have led to increased withdrawal rates from clinical trials. Adverse effects seem to occur early during treatment, are reversible, and diminish over time with continued treatment. In controlled studies an average unexplained weight loss of 2 kg has been seen and weight monitoring during treatment is advised, in addition to avoiding roflumilast treatment in underweight patients. Roflumilast should also be used with caution in patients with depression.

Antibiotics

In older studies prophylactic, continuous use of antibiotics had no effect on the frequency of exacerbations in COPD(1022,1023) and a study that examined the efficacy of chemoprophylaxis undertaken in winter months over a period of 5 years concluded that there was no benefit.(1024) Later studies have shown that regular use of some antibiotics may reduce exacerbation rate.(1025,1026)

Azithromycin (250 mg/day or 500 mg three times per week) or erythromycin (250 mg two times per day) for one year in patients prone to exacerbations reduced the risk of exacerbations compared to usual care.(704,1027,1028) Azithromycin use was associated with an increased incidence of bacterial resistance, prolongation of QTc interval, and impaired hearing tests.(704) A post-hoc analysis suggests lesser benefit in active smokers.(705) There are no data showing the efficacy or safety of chronic azithromycin treatment to prevent COPD exacerbations beyond one-year of treatment.

Pulse therapy with moxifloxacin (400 mg/day for 5 days every 8 weeks) in patients with chronic bronchitis and frequent exacerbations had no beneficial effect on the exacerbation rate overall.(1029) Long-term doxycycline did not reduce exacerbations, although there may be responder subgroups.(1030)

Mucolytic (mucokinetics, mucoregulators) and antioxidant agents (N-acetylcysteine, carbocysteine, erdosteine)

In COPD patients not receiving ICS, regular treatment with mucolytics such as carbocysteine and N-acetylcysteine (NAC) may reduce exacerbations and modestly improve health status.(1031-1034) In contrast, it has been shown that erdosteine may have a significant effect on (mild) exacerbations irrespective of concurrent treatment with ICS. Due to the heterogeneity of studied populations, treatment

dosing and concomitant treatments, currently available data do not allow precise identification of the potential target population for antioxidant agents in COPD.(1035)

Phosphodiesterase 3 and 4 (PDE 3 & PDE4) inhibitors

Ensifentrine is a novel, first-in-class, inhaled dual inhibitor of PDE3 and PDE4 with both anti-inflammatory activity and bronchodilator effects. PDE3 inhibition, through modulation of cyclic GMP levels, causes smooth muscle relaxation.(1036) In parallel phase III studies, ensifentrine, delivered via standard jet nebulizer, significantly improved lung function(1036) and dyspnea but had inconsistent effects on quality of life. A reduction in exacerbation rate was suggested but the patient populations were not enriched for exacerbation risk. In addition, the studies were not designed to assess the impact of ensifentrine on top of LABA+LAMA or LABA+LAMA+ICS making it difficult to fully position this agent in our treatment algorithm (Figure 3.9).(501,700-702) Studies did not find safety or tolerability issues.(1037) Ensifentrine is currently only available in the United States.

Other drugs with potential to reduce exacerbations

Four large phase 3 studies have investigated the efficacy of the anti-IL-5 monoclonal antibody mepolizumab(1038) and the anti-IL-5 receptor-□ antibody benralizumab(1039) in patients with COPD, who had a history of two or more exacerbations in the last year and increased blood eosinophil count. The studies showed inconsistent effects on exacerbation reduction, and none have received regulatory approval for treatment of COPD. Currently, large randomized trials are been conducted to investigate whether these and other biologic treatments are effective in a population who have more compelling evidence of eosinophilic or type II airway inflammation.(701)

Dupilumab is a fully human monoclonal antibody that blocks the shared receptor component for interleukin-4 and interleukin-13. In two large, phase 3, double-blind, randomized trials, patients with COPD, chronic bronchitis, a history of two or more moderate exacerbations or one or more severe exacerbation(s) in the last year despite treatment with LABA+LAMA+ICS, and blood eosinophil count of ≥ 300 cells/µL who received dupilumab had fewer exacerbations, better lung function and improved health status over 52 weeks.(700,701)

Nedocromil and leukotriene modifiers have not been tested adequately in COPD patients and the available evidence does not support their use. (1040,1041)

There was no evidence of benefit, and some evidence of harm, including malignancy and pneumonia, following treatment with an anti-TNF-alpha antibody (infliximab) in moderate to severe COPD.(1042)

A recent Cochrane meta-analysis did not show sufficient evidence to support the use of immunostimulants.(1043)

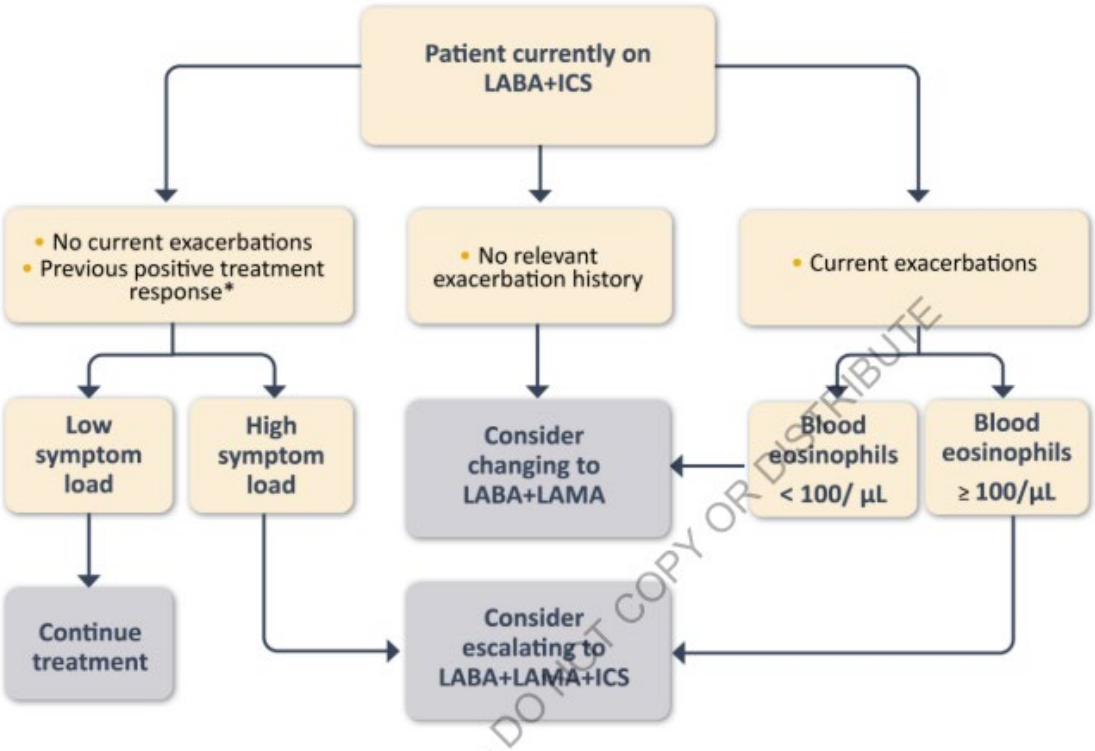
An RCT of the selective β1 receptor blocker metoprolol in patients with moderate or severe COPD, who did not have an established indication for beta-blocker use, showed it did not delay the time until the first COPD exacerbation compared to the placebo group and hospitalization for exacerbation was more common among the patients treated with metoprolol.(1044,1045) There is no evidence that beta-blockers should be used in people with COPD who do not have a cardiovascular indication for their use.

Simvastatin did not prevent exacerbations in people with COPD who had no metabolic or cardiovascular indication for statin treatment.(1046) An association between statin use and improved outcomes (including decreased exacerbations and mortality) has been reported in observational studies of people with COPD who received them for cardiovascular and metabolic indications.(1047)

There is no evidence that supplementation with vitamin D has a positive impact on exacerbations in unselected patients.(1048) In a meta-analysis vitamin D supplementation reduced exacerbation rates in patients with low baseline vitamin D levels,(1049) but a more recent study has shown no effect.(1050)

Management of Patients Currently on LABA+ICS

Figure 3.22



*Patient previously had exacerbations and responded to LABA+ICS treatment

PERSONAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

Other Pharmacological Treatments

Figure 3.23

Alpha-1 Antitrypsin Augmentation Therapy	• Intravenous augmentation therapy may slow down the progression of emphysema **(Evidence B)**
Antitussives	• There is no conclusive evidence of a beneficial role of antitussives in people with COPD **(Evidence C)**
Vasodilators	• Vasodilators do not improve outcomes and may worsen oxygenation **(Evidence B)**
Opioids	• Low-dose long acting oral and parenteral opioids may be considered for treating dyspnea in COPD patients with severe disease **(Evidence B)**
Pulmonary Hypertension Therapy	• Drugs approved for primary pulmonary hypertension are not recommended for patients with a pulmonary hypertension secondary to COPD **(Evidence B)**

DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

Pulmonary Rehabilitation, Self-Management and Integrative Care in COPD

Figure 3.24

Pulmonary Rehabilitation	• Rehabilitation is indicated in all patients with relevant symptoms and/or a high risk for exacerbation **(Evidence A)** • Pulmonary rehabilitation improves dyspnea, health status and exercise tolerance in stable patients **(Evidence A)** • Pulmonary rehabilitation reduces hospitalization among patients who have had a recent exacerbation (≤ 4 weeks from prior hospitalization) **(Evidence B)** • Pulmonary rehabilitation leads to a reduction in symptoms of anxiety and depression **(Evidence A)**
Education and Self-Management	• Education is needed to change patient's knowledge but there is no evidence that used alone it will change patient behavior **(Evidence C)** • Self-management intervention with communication with a health care professional improves health status and decreases hospitalizations and emergency department visits **(Evidence B)**
Integrated Care Programs	• Integrative care and telehealth have no demonstrated benefit at this time **(Evidence B)**
Physical Activity	• Physical activity is a strong predictor of mortality **(Evidence A)**. People with COPD should be encouraged to increase their level of physical activity although we still do not know how to best ensure the likelihood of success

MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

Overview of Current and Proposed Surgical and Bronchoscopic Interventions for People with COPD

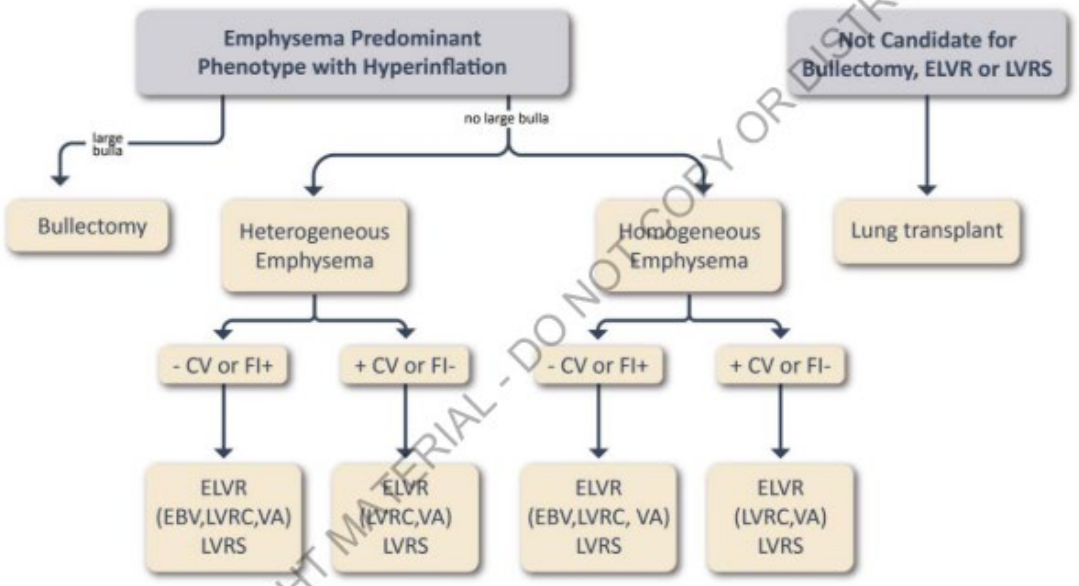
Figure 3.25

Symptoms	Chronic Mucus Production	Exacerbations	Dyspnea
Disorders	• Chronic bronchitis	• Acute and chronic bronchitis • Bulla • Emphysema • Tracheobronchomalcia	• Bulla • Emphysema • Tracheobronchomalcia
Surgical and Bronchoscopic Interventions	• Nitrogen cryospray • Rheoplasty	• Targeted lung denervation	• Giant bullectomy • Large airway stenting • EBV • Coil • Thermal vapor ablation • Lung sealants • LVRS • Lung transplantation

MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

Surgical and Interventional Therapies in Advanced Emphysema

Figure 3.26



Note: not all therapies are clinically available in all countries. Long term ELVR outcomes or direct comparisons to LVRS are unknown.

Definition of abbreviations: CV, collateral ventilation measure by Chartis; FI + fissure integrity > 90% by HRCT; FI-, fissure integrity < 90% by HRCT; ELVR, Endoscopic Lung Volume Reduction, EBV, Endobronchial Valve; VA, Vapor Ablation; LVRC, Lung Volume Reduction Coil; LVRS, Lung Volume Reduction Surgery. Modified from Vogelmeier, AJRCCM, 2017.

Management of Severe but not Life-threatening Exacerbations*

Figure 4.5

Assess severity of symptoms, blood gases, chest radiograph

Administer supplemental oxygen therapy, obtain serial arterial blood gas, venous blood gas and pulse oximetry measurements

Bronchodilators:

- Increase doses and/or frequency of short-acting bronchodilators
- Combine short-acting beta 2-agonists and anticholinergics
- Consider use of long-acting bronchodilators when patient becomes stable
- Use spacers or air-driven nebulizers when appropriate

Consider oral corticosteroids

Consider antibiotics (oral) when signs of bacterial infection are present

Consider noninvasive mechanical ventilation (NIV)

At all times:

- Monitor fluid balance
- Consider subcutaneous heparin or low molecular weight heparin for thromboembolism prophylaxis
- Identify and treat associated conditions (e.g., heart failure, arrhythmias, pulmonary embolism etc.)

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

Key Points for the Management of Exacerbations

Figure 4.6

- Short-acting inhaled beta$_2$-agonists, with or without short-acting anticholinergics, are recommended as the initial bronchodilators to treat an acute exacerbation **(Evidence C)**
- Systemic corticosteroids can improve lung function (FEV1), oxygenation and shorten recovery time and hospitalization duration. Duration of therapy should not normally be more than 5 days **(Evidence A)**
- Antibiotics, when indicated, can shorten recovery time, reduce the risk of early relapse, treatment failure, and hospitalization duration. Duration of therapy should normally be 5 days **(Evidence B)**
- Methylxanthines are not recommended due to increased side effect profiles **(Evidence B)**
- Non-invasive mechanical ventilation should be the first mode of ventilation used in COPD patients with acute respiratory failure who have no absolute contraindication because it improves gas exchange, reduces work of breathing and the need for intubation, decreases hospitalization duration and improves survival **(Evidence A)**

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

Interventions that Reduce the Frequency of COPD Exacerbations

Figure 4.11

Intervention Class	Intervention
Bronchodilators	LABAs LAMAs LABA + LAMA
Corticosteroid-containing regimens	LABA + ICS LABA + LAMA + ICS
Anti-inflammatory (non-steroid)	Roflumilast Dupilumab
Anti-infectives	Vaccines Long Term Macrolides
Mucoregulators	N-acetylcysteine Carbocysteine Erdosteine
Various others	Smoking Cessation Rehabilitation Lung Volume Reduction Vitamin D Shielding measures (e.g., mask wearing, minimizing social contact, frequent hand washing)

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021 [2,3]

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Nationale VersorgungsLeitlinie COPD; Langfassung, 2. Auflage, Version 1

Zielsetzung/Fragestellung

Nationale VersorgungsLeitlinien sollen die Versorgung von Patient*innen in Deutschland verbessern durch aktuelle wissenschaftlich begründete Empfehlungen zu Diagnostik, Behandlung und Rehabilitation sowie zu einem strukturierten und optimierten Management der Erkrankung. Dazu gehört insbesondere auch eine verbesserte Kommunikation zwischen den Behandelnden über alle Sektoren- und Fächergrenzen hinaus sowie der Einbezug der Patient*innen in alle Behandlungsentscheidungen.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft teilweise zu (Evidenz über Hintergrundtext identifizierbar);
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu (am 25. Juni 2021 verabschiedet, 5-jährige Überarbeitung angestrebt).

Recherche/Suchzeitraum:

- Die strukturierte Leitlinienrecherche wurde vom 22.02.2017 bis 22.03.2017 durchgeführt.
- Systematische Recherchen wurden in Medline via Pubmed und der Cochrane-Datenbank durchgeführt. Recherche bis 01/2019.

LoE

- Evidenzbewertung mit dem AMSTAR-Tool, AMSTAR-2-Tool, in Anlehnung an das Cochrane Risk of Bias Tool, entsprechend den Empfehlungen zur „Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung“ und mit dem QUADAS-2-Tool.
- Evidenzqualität: Für den Fall, dass eine Bewertung nach GRADE bereits durch die Autor*innen der systematischen Übersichtsarbeit erfolgt war, wurde diese übernommen. Wenn eine Bewertung nach GRADE nicht zur Verfügung stand, oder Primärstudien aus systematisch durchgeführten Recherchen für die Formulierung von Empfehlungen herangezogen wurden, wurde die Präzision, Direktheit und Konsistenz der Evidenz, sowie endpunktbezogene Studienqualität betrachtet und narrativ beschrieben. Daraus ergab sich eine Bewertung der Evidenzqualität in Anlehnung an GRADE von hoch bis sehr gering. Eigene GRADE-Bewertungen wurden nicht vorgenommen, da auch keine eigenen Metaanalysen durchgeführt wurden.

GoR

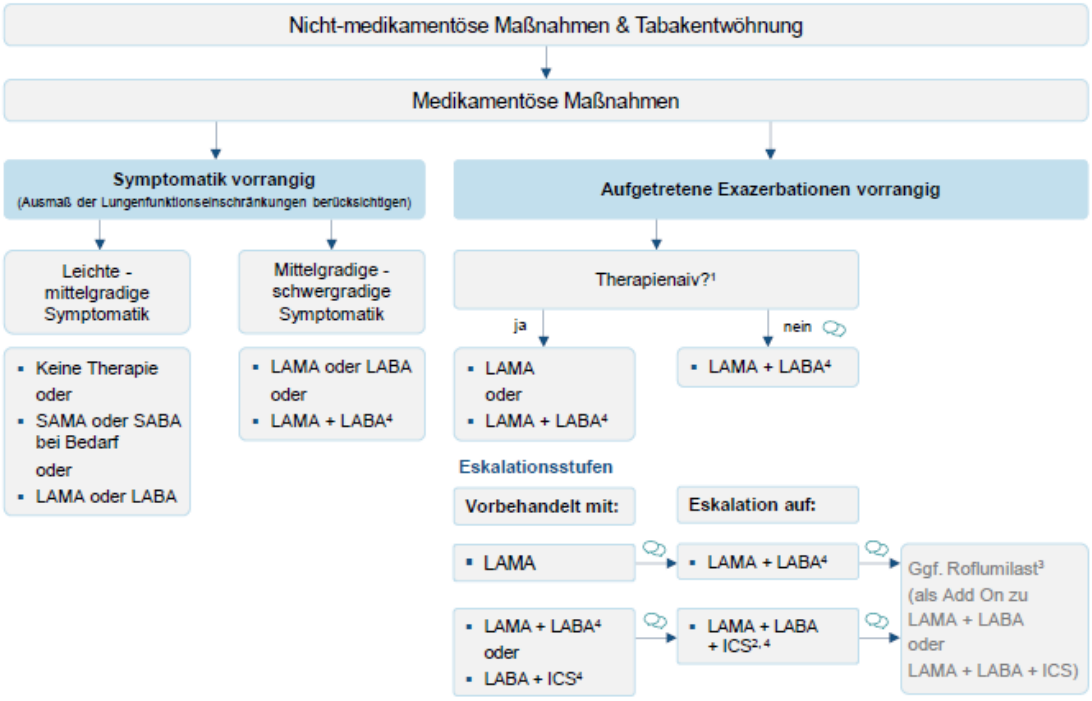
Tabelle 3: Schema zur Graduierung von NVL-Empfehlungen, modifiziert nach [7,9]

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Positiv-Empfehlung	Soll	⇑⇑
B	Abgeschwächte Positiv-Empfehlung	Sollte	⇑
0	Offene Empfehlung	Kann	⇔
B	Abgeschwächte Negativ-Empfehlung	Sollte nicht	⇓
A	Starke Negativ-Empfehlung	Soll nicht	⇓⇓

Medikamentöse Therapie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5-1 Patient*innen mit COPD sollen gemäß dem Algorithmus Medikamentöse Langzeit-behandlung (Abbildung 4) behandelt werden.	⇑⇑

Abbildung 4: Medikamentöse Langzeitbehandlung



[1] Bei bereits mit der Kombination LABA/ICS vorbehandelten Patient*innen ist die Überprüfung der Indikation für eine ICS-Gabe zu prüfen.
[2] Die Kombination LAMA/LABA/ICS kann bei höheren Eosinophilenwerten zum Einsatz kommen. Vor Eskalation ist generell die Indikation für ein ICS zu prüfen.
[3] Die Gabe von Roflumilast ist bei Patient*innen mit COPD möglich, die trotz Therapie wiederholt exazerbieren, dem „chronische Bronchitis"-Phänotyp zuzuordnen sind und eine FEV1 < 50% haben. Roflumilast kann hierbei als Add On sowohl zusätzlich zu der Kombination LABA/LAMA als auch zu LAMA/LABA/ICS gegeben werden.
[4] Wenn Patient*innen mit COPD über einen längeren Zeitraum beschwerdearm oder beschwerdefrei sind; sie von einer Eskalation nicht profitieren oder unerwünschte Nebenwirkungen auftreten, ist die Möglichkeit der Deeskalation medikamentöser Therapiemaßnahmen unter engmaschiger Kontrolle zu prüfen.

LAMA: Langwirkende Anticholinergika (long-acting muscarinic antagonist), LABA: Langwirkende Beta-2-Sympathomimetika (long-acting beta2-agonist), ICS: Inhalatives Corticosteroid, SABA: kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika, SAMA: kurzwirkende Anticholinergika

- Evidenzbasis: Der Algorithmus zur medikamentösen Langzeitbehandlung beruht auf einer strukturierten Recherche nach aggregierter Evidenz. Für die Interpretation der

einzelnen Evidenzen geht die Leitliniengruppe von Gruppeneffekten aus. Zur Frage des Stellenwertes der Triple-Therapie sowie Roflumilast wurden zusätzlich systematische Recherchen nach RCTs durchgeführt; ebenso zu möglichen kardialen Nebenwirkungen unter LAMA oder LABA-Therapie. Die Evidenz für die einzelnen Therapiestufen wird jeweils im zugehörigen Abschnitt beschrieben

- Erläuterung zur Darstellung des Algorithmus: Der Algorithmus wird in 2 Behandlungspfade unterteilt. Der linke Pfad empfiehlt mögliche medikamentöse Therapieoptionen für Patient*innen, bei denen die Schwere der Hauptsymptome im Vordergrund steht (siehe Kapitel 2.7 Strukturierte Symptomerfassung). Die rechte Seite stellt mögliche Therapien bei Patient*innen da, welche vermehrt Exazerbationen in der Anamnese oder im Krankheitsverlauf erlebt haben (siehe Kapitel 2.7.1 Erfassung von Exazerbationen). In den unterschiedlichen Therapiestufen sind teils mehrere Alternativen pro Kasten (z. B. Mono- oder Kombitherapie) aufgeführt. Welche davon im individuellen Fall in Frage kommen, müssen Ärzt*innen und Patient*innen vor dem Hintergrund der persönlichen Umstände sowie der zu erwartenden Wirkungen und Nebenwirkungen entscheiden. Mit der Reihenfolge in den Kästen ist explizit keine Gewichtung verbunden.

Inhalative Therapie

*Initiale Behandlung therapienaiver Patient*innen*

Keine medikamentöse Therapie

- Zum Stellenwert des Verzichts auf medikamentöse Maßnahmen bei gering symptomatischen Patient*innen ohne Exazerbationen konnte keine Evidenz identifiziert werden. Basierend auf der klinischen Erfahrung der Leitlinien-gruppe sieht der Algorithmus bei einer vorrangig leichten bis mittelschweren Symptomatik (siehe Kapitel 2.7 Struk-turierte Symptomerfassung) nach individueller Einschätzung des Gesundheitszustandes der Patient*innen auch den Verzicht auf medikamentöse Therapie und die Ausschöpfung nicht-medikamentöser Therapiemaßnahmen als Option vor (siehe Kapitel 4 Nicht-medikamentöse Therapie). Ziel ist, die COPD-Symptomatik mit dem geringstmög-lichen Risiko an unerwünschten Wirkungen zu verbessern. Bei Patient*innen, die wenig unter ihrer Symptomatik leiden, ist es daher nach Einschätzung der Leitliniengruppe möglich zu prüfen, in wie weit nicht-medikamentöse Maßnahmen die Beschwerden wirksam lindern können. Dies wird durch andere Leitlinien ebenfalls gestützt [9]. Da eine schwere Exazerbation eine gefährliche Notfallsituation darstellt und die medikamentöse Behandlung das Auf-treten von Exazerbationen reduzieren kann, wird der Verzicht auf eine medikamentöse Behandlung nicht empfohlen, wenn in der Vorgeschichte bereits schwere Exazerbationen aufgetreten sind.

Bedarfsmedikation

- Evidenzbasis: In der strukturierten Recherche konnte 1 Cochrane-Review [154] identifiziert werden.
- Rationale: Nach den Daten aus einer strukturierten Recherche und basierend auf der klinischen Erfahrung sowie anderen Leitlinien sieht die Leitliniengruppe eine ausschließlich bedarfsorientierte Therapie mit einem SAMA oder SABA als Behandlungsoption bei mild bis mittelgradiger COPD-Symptomatik. Sie zeichnen sich aus durch einen schnellen Wirkungsbeginn und eine Wirkdauer von 4-6 Stunden und sind daher in der Bedarfs- und Notfallanwendung einsetzbar. Da keine Überlegenheit einer Wirkstoffgruppe gezeigt werden konnte, ist es gerechtfertigt, die Bedarfsmedikation entsprechend des individuell besseren Ansprechens der Patient*innen auf die jeweilige Medikation zu wählen. Bei der ausschließlich bedarfsorientierten Therapie besteht erfahrungsgemäß die Gefahr der Verschleierung

einer Progression durch zu häufigen Gebrauch. Das kann dazu führen, dass nicht rechtzeitig eine Langzeittherapie initiiert wird. Die Leitliniengruppe weist darauf hin, dass eine Langzeittherapie mit kurzwirksamen Bronchodilatatoren aufgrund des Nebenwirkungsprofils nicht indiziert ist. Steht die Vermeidung von weiteren Exazerbationen im Fokus der Therapie, sieht die Leitliniengruppe keine Indikation für bedarfsweisen Einsatz von SABA oder SAMA.

Langwirksame Bronchodilatatoren

- Evidenzbasis: In der strukturierten Recherche konnten zwei Cochrane-Reviews [155,156] identifiziert werden, welche die Wirkun-gen von langwirksamen Muskarinantagonisten und langwirksamen Beta-2-Agonisten untersuchten.
- Rationale: Die Evidenzqualität wird als moderat eingeschätzt. LAMA sind im Vergleich zu Placebo prinzipiell wirksam, zudem sind LAMA und LABA hinsichtlich Mortalität und Verbesserung der Symptomatik vergleichbar. Hinsichtlich der Ver-meidung von Exazerbationen scheinen LAMA überlegen. Daraus leitet die Leitliniengruppe die Indikation für ein LAMA oder ein LABA bei therapienaiven Patient*innen mit COPD ohne stattgehabte Exazerbationen ab. Ebenso begründen die Daten die Indikation eines LAMA bei Patient*innen mit höherer Exazerbationsfrequenz.
- Sicherheit: Zur Klärung, welche langwirksame Bronchodilatatorgruppe (LAMA oder LABA) als inhalative Dauertherapie weni-ger kardiale Nebenwirkungen verursacht, wurde eine zusätzliche systematische Recherche durchgeführt. Es wur-den hauptsächlich Registerstudien identifiziert [157–162], jedoch keine prospektiven Studien mit adjustizierten End-punkten. Auf Basis dieser Ergebnisse – zusammen mit der Schwierigkeit, Kausalzusammenhänge aus Registern abzuleiten – kann nach Einschätzung der Leitliniengruppe keine Überlegenheit von einem LABA oder einem LAMA als initiale Dauertherapie hinsichtlich möglicher kardialer Nebenwirkungen abgeleitet werden. Die Vermutung, dass insbesondere Tiotropium eine sichere Dauertherapie diesbezüglich ist, konnte durch die Recherche nicht bestätigt werden.

*Therapieeskalation bei vorbehandelten Patient*innen*

LAMA/LABA

- Evidenzbasis: Zum Stellenwert der Kombinationstherapie aus LAMA und LABA konnten in der strukturierten Recherche zwei Cochrane-Reviews [163,164] identifiziert werden.
- Rationale: Die Evidenzqualität wird als überwiegend moderat bis hoch eingeschätzt. Die vorliegende Evidenz stützt die Kom-bination von LAMA und LABA als nächste Eskalationsstufe. Erhielten Patient*innen initial bereits ein LAMA, können schwere Exazerbationen durch die zusätzliche Gabe eines LABA wahrscheinlich nicht verhindert werden, jedoch könnten diese nach Einschätzung der Leitliniengruppe zu einer zusätzlichen Symptomverbesserung führen.
- Mit ICS vorbehandelte Patient*innen: Die Leitliniengruppe weist auf Basis ihrer klinischen Erfahrung – und gestützt durch die Daten der DACCORD-Studien [33] – darauf hin, dass ein großer Anteil der Patient*innen mit COPD im vertragsärztlichen Bereich bereits mit der Kombination ICS/LABA vorbehandelt ist und empfiehlt (siehe Abbildung 4 und Empfehlung 5-2) die Indikation für eine ICS-Gabe regelmäßig zu überprüfen und dies abzusetzen, wenn die Indikation nicht (mehr) besteht

LAMA/LABA/ICS (Triple-Therapie)

- Evidenzbasis: In der strukturierten Recherche wurde ein Cochrane-Review identifiziert, der den Stellenwert einer Triple-Therapie aus LAMA, LABA und ICS untersuchte [165]. Dieser konnte jedoch innerhalb des Suchzeitraumes (09/2016) keine RCTs einschließen. Eine zusätzlich durchgeführte systematische Recherche zum Thema ergab acht neuere

RCTs [166–173]. Von diesen thematisierten 5 RCTs [166–169,172] die Eskalation von einer LABA/ICS- oder LAMA/LABA-Kombination auf die Triple-Therapie.

- Rationale: Die Evidenzqualität wird für Patient*innen mit stattgehabten Exazerbationen als moderat eingeschätzt; bei Patient*innen ohne stattgehabte Exazerbationen als sehr gering. Auf Basis der identifizierten Evidenz und klinischer Überlegungen sieht die Leitliniengruppe in der Triple-Therapie eine Möglichkeit der Therapieeskalation für Patient*innen mit COPD, bei welchen – trotz Therapie mit einer LAMA/LABA- Kombination – weiterhin Exazerbationen vorrangig sind. Die Daten der hier eingeschlossenen 5 RCTs zeigen unter Einsatz der Triple-Therapie eine Ver-besserung des Endpunktes Exazerbationen; die Konfidenzintervalle sind zumeist eng, was für eine ausreichende Präzision dieses Endpunktes spricht (Ausnahme Ferguson [167]: Vergleich Triple-Therapie vs. LABA/ICS). Die Übertragbarkeit dieses Effektes (Direktheit) ist zumeist begrenzt auf Patient*innen mit COPD und stattgehabten Exazerbationen im letzten Jahr – 4/5 der identifizierten RCTs hatten dies als Einschlusskriterium definiert. Bei Patient*innen ohne Exazerbationen hat die Triple-Therapie dagegen keinen großen Stellenwert, da der Effekt auf die Symptomatik kaum untersucht wurde und nicht plausibel erscheint. In 3/5 der identifizierten Studien ergaben sich zudem Hinweise darauf, dass bei einer höheren Eosinophilenzahl im Differentialblutbild die Triple-Therapie eine stärkere Reduktion künftiger Exazerbationen erzielen kann. Hier sieht die Leitliniengruppe eine mögliche Indikation für die zusätzliche Gabe eines ICS (siehe den folgenden Abschnitt). Anhaltspunkte für ein eventuell erhöhtes An-sprechen auf die inhalative Steroidgabe können – neben der erhöhten Eosinophilenzahl – ein diagnostisch gesi-chertes Asthma oder eine Atopie, erhebliche Variationen der FEV1 über einen längeren Zeitraum (mindestens 400 ml), oder eine über den Tag erhebliche Variation des maximal expiratorischen Flusses (mindestens 20%) sein [9].

Roflumilast

- Evidenzbasis: In der strukturierten Recherche konnte ein Cochrane-Review [182] zum Thema identifiziert werden.
- Rationale: Die Evidenzqualität wird als gering eingeschätzt. Auch wurden in die identifizierte systematische Übersichtsarbeit keine Studien eingeschlossen, die die Wirksamkeit von Roflumilast als Add-on speziell zu einer Triple-Therapie untersuchen. Dennoch einigt sich die Gruppe auf Basis der vorhandenen Evidenz darauf, Roflumilast als letzte Eskalationsstufe zu einer Triple-Therapie (LAMA/LABA/ICS) zu empfehlen, wenn wegen erhöhter Exazerbations-gefahr weiterhin Handlungsbedarf besteht. In einigen Fällen ist Roflumilast auch statt ICS eine Option als Add-on zu einer LAMA/LABA-Kombination, nämlich, wenn ICS-Kontraindikationen bestehen, da von einem ähnlichen, ent-zündungsmildernden Wirkungsansatz ausgegangen werden kann. Die Gabe von Roflumilast ist demnach bei Patient*innen mit COPD möglich, die trotz Therapie wiederholt exazerbieren, dem „chronische Bronchitis“-Phänotyp zuzuordnen sind (siehe Kapitel 1.2 Epidemiologie) und eine FEV1 < 50% haben. Dies entspricht den Formulierungen der EMA-Dokumente [183]. Um das Risiko gastrointesti-naler Nebenwirkungen zu reduzieren, ist ein stufenweises Aufdosieren der Medikation möglich.

<u>Orale Steroidtherapie</u>

Die Leitlinie adressiert an dieser Stelle diejenigen Patient*innen, welche ohne eine dauerhafte orale Steroidtherapie als Therapieoption nicht zurechtkommen. Nach der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe gibt es eine geringe Anzahl von Patient*innen, die zeitweise nicht ohne diese Option zu führen sind.

- Evidenzbasis: Ein in der strukturierten Recherche identifizierter Cochrane-Review [188] untersuchte die Effekte oral applizierter Steroide gegenüber einer Placebo-Gabe bei Patient*innen mit COPD.
- Rationale: Auf Basis ihrer klinischen Erfahrungen sieht die Leitliniengruppe keine belastbare Evidenz für die dauerhafte Gabe von OCS (Orale Corticosteroide), insbesondere aufgrund der potenziellen Schäden. In den seltenen Fällen, in denen sich eine orale Steroidgabe vorübergehend dennoch nicht vermeiden lässt, ist es wichtig, diese dann mit einer möglichst niedrigen wirksamen Dosierung durchzuführen. Grundsätzlich sind die kontinuierliche Überprüfung der Indikation und entsprechende Absatzversuche geboten.

Prophylaktische Therapie mit Antibiotika

- Evidenzbasis: In der strukturierten Recherche wurde ein Cochrane-Review zum Stellenwert der prophylaktischen Therapie mit Antibiotika identifiziert [189].
- Rationale: Die Leitliniengruppe schließt aus den Daten der strukturierten Recherche mit moderater Evidenzqualität, dass die prophylaktische Gabe von Antibiotika im Einzelfall zwar eine mögliche Option für die Reduktion von Exazerbationen zu sein scheint. Diese kommt jedoch nicht als Standardbehandlung in Betracht, vor allem vor dem Hintergrund der steigenden Anzahl von Antibiotikaresistenzen sowie spezifischer Nebenwirkungen einzelner Substanzen. Im Sinn des „Antibiotic Stewardship“ muss der dauerhafte Einsatz von Antibiotika zur Prophylaxe sehr kritisch geprüft und gegen die gesamtgesellschaftlichen Schäden abgewogen werden.

Mukolytika

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5-8 Bei symptomatischen Patient*innen mit überwiegend bronchitischen Beschwerden können ausgewählte Mukolytika (z. B. N-Acetylcystein) als Dauertherapie und in angemessener Dosierung zur Vermeidung von Exazerbationen eingesetzt werden.	⇔

- Evidenzbasis: Die Empfehlung 5-8 basiert auf einer systematischen Recherche nach aggregierter Evidenz sowie der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe. Es werden vier Meta-analysen herangezogen: [190-193]
- Rationale: Die Evidenzqualität wird als überwiegend moderat eingeschätzt. Mukolytika nehmen nach Einschätzung der Leitli-niengruppe einen hohen Stellenwert in der Selbstmedikation bei Patient*innen mit COPD ein. Der Vorteil einer oralen Einnahme kann möglicherweise eine wichtige Therapieoption insbesondere für ältere Menschen darstellen. Auf Basis der vorhandenen Evidenz wurde aufgrund der überwiegend moderaten Evidenzqualität bei gleichzeitigen generell erhöhten Risiken für Adhärenzbeeinträchtigung und Wechselwirkungen durch Polypharmazie für Mukoly-tika eine offene Empfehlung formuliert, wenn die Vermeidung von Exazerbationen im Vordergrund steht. Besonders hinzuweisen ist darauf, dass Wirksamkeit für Mukolytika nur in entsprechend hoher Dosierung und als Dauertherapie gezeigt wurde.

Antitussiva

- Die S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit Husten [126] sieht die Indikation für eine antitussive Therapie insbesondere bei unproduktivem Reizhusten bzw. bei Husten mit geringen Sekretmengen (bei akuten Atemwegsinfektionen). Falls es keine (Erkältungsinfekt, akute virale Bronchitis) oder keine schnell und effektiv wirkende kausale Therapie gibt, ist die vorübergehende Verordnung von Hustenstillern eine Option.

- Wenn jedoch eine Sekretretention zu Husten führt, ist die Förderung der Expektoration das zentrale Prinzip in der physikalischen und medikamentösen Therapie. Antitussiva sind hierbei nur in Ausnahmefällen indiziert, zum Bei-spiel nachts für Hustendämpfung in Kombination mit Expektorantien tagsüber. [126]

Betablocker

- Evidenzbasis: Zum Umgang mit Betablockern bei Patient*innen mit COPD konnte in der strukturierten Recherche ein Cochrane-Review identifiziert werden [195].
- Stellenwert: Die identifizierten Daten lassen wenige Rückschlüsse auf Patient*innen mit COPD und kardiovaskulären Indikationen für eine Beta-Blocker-Therapie zu. Es ergeben sich jedoch Hinweise, dass die Indikation für Patient*innen mit schwergradiger COPD und einem hohen Risiko für schwere Exazerbationen strenger gestellt werden muss.

Referenzen aus Leitlinien

7. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004; 328(7454):1490–7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295.
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. 2018 (NICE Clinical Guideline; 155) [cited: 2020-01-30]. https://www.nice.org.uk/guidance/ng115/re-sources/chronic-obstructive-pulmonary-disease-in-over-16s-diagnosis-and-management-pdf-66141600098245.
33. Worth H, Buhl R, Criée C-P, et al. The 'real-life' COPD patient in Germany: The DACCORD study. Respir Med 2016; 111:64–71. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.12.010. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26775251.
92. Zainuldin R, Mackey MG, Alison JA. Optimal intensity and type of leg exercise training for people with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2011(11):CD008008. DOI: 10.1002/14651858.CD008008.pub2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22071841.
93. McKeough ZJ, Velloso M, Lima VP, et al. Upper limb exercise training for COPD. Cochrane Database Syst Rev 2016; 11:CD011434. DOI: 10.1002/14651858.CD011434.pub2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27846347.
103. McCarthy B, Casey D, Devane D, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2015(2):CD003793. DOI: 10.1002/14651858.CD003793.pub3. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25705944.
104. Ashworth NL, Chad KE, Harrison EL, et al. Home versus center based physical activity programs in older adults. Cochrane Database Syst Rev 2005(1):CD004017. DOI: 10.1002/14651858.CD004017.pub2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674925.
109. Cross JL, Elender F, Barton G, et al. Evaluation of the effectiveness of manual chest physiotherapy techniques on quality of life at six months post exacerbation of COPD (MATREX): A randomised controlled equivalence trial. BMC Pulm Med 2012; 12:33. DOI: 10.1186/1471-2466-12-33. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748085.
110. Engel RM, Gonski P, Beath K, et al. Medium term effects of including manual therapy in a pulmonary rehabilitation pro-gram for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A randomized controlled pilot trial. J Man Manip Ther 2016; 24(2):80–9. DOI: 10.1179/2042618614Y.0000000074. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27559277.
111. Rocha T, Souza H, Brandao DC, et al. The Manual Diaphragm Release Technique improves diaphragmatic mobility, in-spiratory capacity and exercise capacity in people with chronic obstructive pulmonary disease: A randomised trial. J Phys-iother 2015; 61(4):182–9. DOI: 10.1016/j.jphys.2015.08.009. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26386894.
112. Liu F, Cai H, Tang Q, et al. Effects of an animated diagram and video-based online breathing program for dyspnea in pa-tients with stable COPD. Patient Prefer Adherence 2013; 7:905–13. DOI: 10.2147/PPA.S43305. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24049441.
113. Borge CR, Mengshoel AM, Omenaas E, et al. Effects of guided deep breathing on breathlessness and the breathing pat-tern in chronic obstructive pulmonary disease: A double-blind randomized control study. Patient Educ Couns 2015; 98(2):182–90. DOI: 10.1016/j.pec.2014.10.017. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25468399.
114. Torres-Sanchez I, Valenza MC, Cebria I Iranzo MD, et al. Effects of different physical therapy programs on perceived health status in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patients: A randomized clinical trial. Disabil Rehabil 2018; 40(17):2025–31. DOI: 10.1080/09638288.2017.1323236. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28478693.

115. Yamaguti WP, Claudino RC, Neto AP, et al. Diaphragmatic breathing training program improves abdominal motion during natural breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial. Arch Phys Med Rehabil 2012; 93(4):571–7. DOI: 10.1016/j.apmr.2011.11.026. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22464088.
116. van Gestel AJ, Kohler M, Steier J, et al. The effects of controlled breathing during pulmonary rehabilitation in patients with COPD. Respiration 2012; 83(2):115–24. DOI: 10.1159/000324449. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21474911.
117. Valenza MC, Valenza-Pena G, Torres-Sanchez I, et al. Effectiveness of controlled breathing techniques on anxiety and depression in hospitalized patients with COPD: A randomized clinical Trial. Respir Care 2014; 59(2):209–15. DOI: 10.4187/respcare.02565. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23882107.
126. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Deutsche Atemwegsliga, Deutsche Patientenliga Atemwegserkrankungen, et al. S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Di-agnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit Husten: Registernummer 020-003, Version 2019-12. 2019 [cited: 2020-01-31]. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-003.html.
127. Holland AE, Hill CJ, Jones AY, et al. Breathing exercises for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2012; 10:CD008250. DOI: 10.1002/14651858.CD008250.pub2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23076942.
134. Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR). Rahmenempfehlungen zur ambulanten pneumologischen Rehabili-tation. 2008 [cited: 2020-06-22]. https://www.bar-frankfurt.de/fileadmin/dateiliste/_publikationen/reha_verein-barungen/pdfs/Rahmenempfehlung_pneumologische_Reha.pdf.
135. Deutscher Verband der Ergotherapeuten (DVE). Ergotherapie. Definition. 2007 [cited: 2020-06-22]. https://dve.info/ergo-therapie/definition.
136. World Health Organization (WHO), Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, DIMDI WHO-Ko-operationszentrum für das System Internationaler Klassifikationen. Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF). Geneva: WHO; 2005.
137. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versor-gung (Heilmittel-Richtlinie/HeilM-RL). 2011 [cited: 2020-06-22]. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2167/HeilM-RL_2020-03-20_iK-2020-06-06.pdf.
138. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). S2k-Leitlinie Nichtinvasive und invasive Beat-mung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz - Revision 2017: Registernummer 020-008, Version 2017-10-verlaengert. 2017 [cited: 2020-07-27]. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-008.html.
139. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). S2k-Leitlinie zur Langzeit-Sauerstofftherapie: Registernummer 020-002, Version 2020-08. 2020 [cited: 2021-03-11]. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-002.html.
140. Nonoyama ML, Brooks D, Lacasse Y, et al. Oxygen therapy during exercise training in chronic obstructive pulmonary dis-ease. Cochrane Database Syst Rev 2007(2):CD005372. DOI: 10.1002/14651858.CD005372.pub2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443585.
141. Ekstrom M, Ahmadi Z, Bornefalk-Hermansson A, et al. Oxygen for breathlessness in patients with chronic obstructive pul-monary disease who do not qualify for home oxygen therapy. Cochrane Database Syst Rev 2016; 11:CD006429. DOI: 10.1002/14651858.CD006429.pub3. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27886372.
142. Bradley JM, O'Neill B. Short-term ambulatory oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2005(4):CD004356. DOI: 10.1002/14651858.CD004356.pub3. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16235359.
143. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, et al. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Data-base Syst Rev 2005(4):CD001744. DOI: 10.1002/14651858.CD001744.pub2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/16235285.
144. Ameer F, Carson KV, Usmani ZA, et al. Ambulatory oxygen for people with chronic obstructive pulmonary disease who are not hypoxaemic at rest. Cochrane Database Syst Rev 2014(6):CD000238. DOI: 10.1002/14651858.CD000238.pub2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24957353.
145. Berthold J, Behr J, Buhr-Schinner H. Klug entscheiden: … in der Pneumologie. Dtsch Arztebl 2016; 113(19):A-930-33.
146. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein R, et al. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstruc-tive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2013(6):CD002878. DOI: 10.1002/14651858.CD002878.pub2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23766138.
147. Menadue C, Piper AJ, van 't Hul AJ, et al. Non-invasive ventilation during exercise training for people with chronic obstruc-tive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2014(5):CD007714. DOI: 10.1002/14651858.CD007714.pub2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24823712.

154. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2006(2):CD001387. DOI: 10.1002/14651858.CD001387.pub2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16625543.
155. Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary dis-ease. Cochrane Database Syst Rev 2012(9):CD009157. DOI: 10.1002/14651858.CD009157.pub2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972134.
156. Ni H, Soe Z, Moe S. Aclidinium bromide for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2014(9):CD010509. DOI: 10.1002/14651858.CD010509.pub2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25234126.
157. Dong Y-H, Chang C-H, Gagne JJ, et al. Comparative Cardiovascular and Cerebrovascular Safety of Inhaled Long-Acting Bronchodilators in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Population-Based Cohort Study. Pharma-cotherapy 2016; 36(1):26–37. DOI: 10.1002/phar.1684. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26799347.
158. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-Acting Bronchodilator Initiation in COPD and the Risk of Adverse Cardiopulmonary Events: A Population-Based Comparative Safety Study. Chest 2017; 151(1):60–7. DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.001. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27554300.
159. Wang M-T, Liou J-T, Lin CW, et al. Association of Cardiovascular Risk With Inhaled Long-Acting Bronchodilators in Pa-tients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nested Case-Control Study. JAMA Intern Med 2018; 178(2):229–38. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.7720. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29297057.
160. Jara M, Wentworth C, Lanes S. A new user cohort study comparing the safety of long-acting inhaled bronchodilators in COPD. BMJ Open 2012; 2(3). DOI: 10.1136/bmjopen-2012-000841. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22619266.
161. Vogelmeier C, Fabbri LM, Rabe KF, et al. Effect of tiotropium vs. salmeterol on exacerbations: GOLD II and maintenance therapy naïve patients. Respir Med 2013; 107(1):75–83. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.09.015. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23102611.
162. Gershon A, Croxford R, Calzavara A, et al. Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. JAMA Intern Med 2013; 173(13):1175–85. DOI: 10.1001/jamaintern-med.2013.1016. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23689820.
163. Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-ago-nist alone for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2015(10):CD008989. DOI: 10.1002/14651858.CD008989.pub3. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26490945.
164. Ni H, Moe S, Soe Z, et al. Combined aclidinium bromide and long-acting beta2-agonist for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Cochrane Database Syst Rev 2018(12):179. DOI: 10.1002/14651858.CD011594. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30536566.
165. Tan DJ, White CJ, Walters JA, et al. Inhaled corticosteroids with combination inhaled long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2016; 11:CD011600. DOI: 10.1002/14651858.CD011600.pub2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27830584.
166. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. N Engl J Med 2018; 378(18):1671–80. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29668352.
167. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): A double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2018; 6(10):747–58. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30327-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30232048.
168. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): A double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2016; 388(10048):963–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31354-X. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/27598678.
169. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pul-monary Disease. Am J Respir Crit Care Med 2017; 196(4):438–46. DOI: 10.1164/rccm.201703-0449OC. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28375647.
170. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): A double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2017; 389(10082):1919–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30188-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28385353.
171. Lee S-D, Xie C-M, Yunus F, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium compared with tiotropium alone in patients with severe or very severe COPD: A randomized, multicentre

study in East Asia. Respirology 2016; 21(1):119–27. DOI: 10.1111/resp.12646. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26394882.
172. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): A double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2018; 391(10125):1076–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29429593.
173. Chapman KR, Hurst JR, Frent S-M, et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Pa-tients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. Am J Respir Crit Care Med 2018; 198(3):329–39. DOI: 10.1164/rccm.201803-0405OC. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/29779416.
182. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Data-base Syst Rev 2017; 9(9):CD002309. DOI: 10.1002/14651858.CD002309.pub5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/28922692.
183. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Daxas. International non-proprietary name: roflumilast.: Proce-dure No. EMEA/H/C/001179/X/0035. 2018 [cited: 2020-02-04]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-re-port/daxas-h-c-1179-x-0035-epar-assessment-report-extension_en.pdf.
188. Walters JA, Walters EH, Wood-Baker R. Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2005(3):CD005374. DOI: 10.1002/14651858.CD005374. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/16034972.
189. Herath SC, Normansell R, Maisey S, et al. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Cochrane Database Syst Rev 2018; 10(10):CD009764. DOI: 10.1002/14651858.CD009764.pub3. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30376188.
190. Poole P, Sathananthan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pul-monary disease. Cochrane Database Syst Rev 2019; 5:CD001287. DOI: 10.1002/14651858.CD001287.pub6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31107966.
191. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, et al. Impact of Mucolytic Agents on COPD Exacerbations: A Pair-wise and Network Meta-analysis. COPD 2017; 14(5):552–63. DOI: 10.1080/15412555.2017.1347918. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/28753070.
192. Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: A meta-analysis. Eur Respir Rev 2015; 24(137):451–61. DOI: 10.1183/16000617.00002215. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26324807.
193. Fowdar K, Chen H, He Z, et al. The effect of N-acetylcysteine on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis and systematic review. Heart Lung 2017; 46(2):120–8. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2016.12.004. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28109565.
195. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2005(4):CD003566. DOI: 10.1002/14651858.CD003566.pub2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/16235327.

Bourbeau J et al., 2023 [1]

Canadian Thoracic Society Clinical

Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline on pharmacotherapy in patients with COPD – 2019 update of evidence

Zielsetzung/Fragestellung

The overall objective of this CTS guideline is to help clinicians match pharmacological treatment to the clinical status of individuals with stable COPD. This is an important step toward personalizing therapy based on individual characterization. The specific objective is to provide clinical guidance with evidence-based recommendations from a systematic review with a meta-analysis and expertinformed clinical remarks to optimize maintenance pharmacological therapy aimed at alleviating dyspnea and improving health status, preventing exacerbations and reducing mortality for individuals with stable COPD.

Methodik

- Repräsentatives Gremium – trifft teilweise zu (Patient*innenbeteiligung unklar);
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;

- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu (The guideline will be formally reviewed every three years or sooner to determine the need for and nature of any updates).

Recherche/Suchzeitraum

- In addition to the studies included in our previous guidelines, a comprehensive search of literature was performed from MEDLINE,EMBASE, and COCHRANE libraries from the end date of the 2019 guideline search (October 18, 2018, to June 9, 2022) for PICO 1 and 2, and from 1974 to June 9, 2022, for PICO 3.

LoE

- GRADE

GoR

- Following open and extensive discussions, the entire panel proposed wording and/or updates to prior recommendations, and where applicable, any required change to the strength of the recommendation. They based the strength of each recommendation on the GRADE quality of evidence[20] and synthesis of clinical judgment.
- Recommendations were then voted upon using a six-point voting scale, whereby it was defined a priori that a recommendation would only be accepted if each panel member voted for option 1, 2, or 3 (“wholeheartedly agree,” “agree,” or “can support”). For a recommendation to be accepted, it had to be voted on by 75% of the eligible panel members and achieve ratings 1, 2, or 3 by 80% of the voting panelists. In the event of a failure to reach 80% of votes with ratings 1, 2, or 3, another period of discussionensued, whereby dissenting opinions were heard and considered.
- The recommendation was revised as necessary and followed by a second round of voting using a three-point scale, for which acceptance of a recommendation required a majority (80%) of panelists to choose option 1 or 2. Throughout this process all recommendations achieved acceptance. We also included practical clinical advice within “Clinical Remarks” attached to recommendations. This advice represents the consensus opinion of panel members based on their expertise.

Empfehlungen

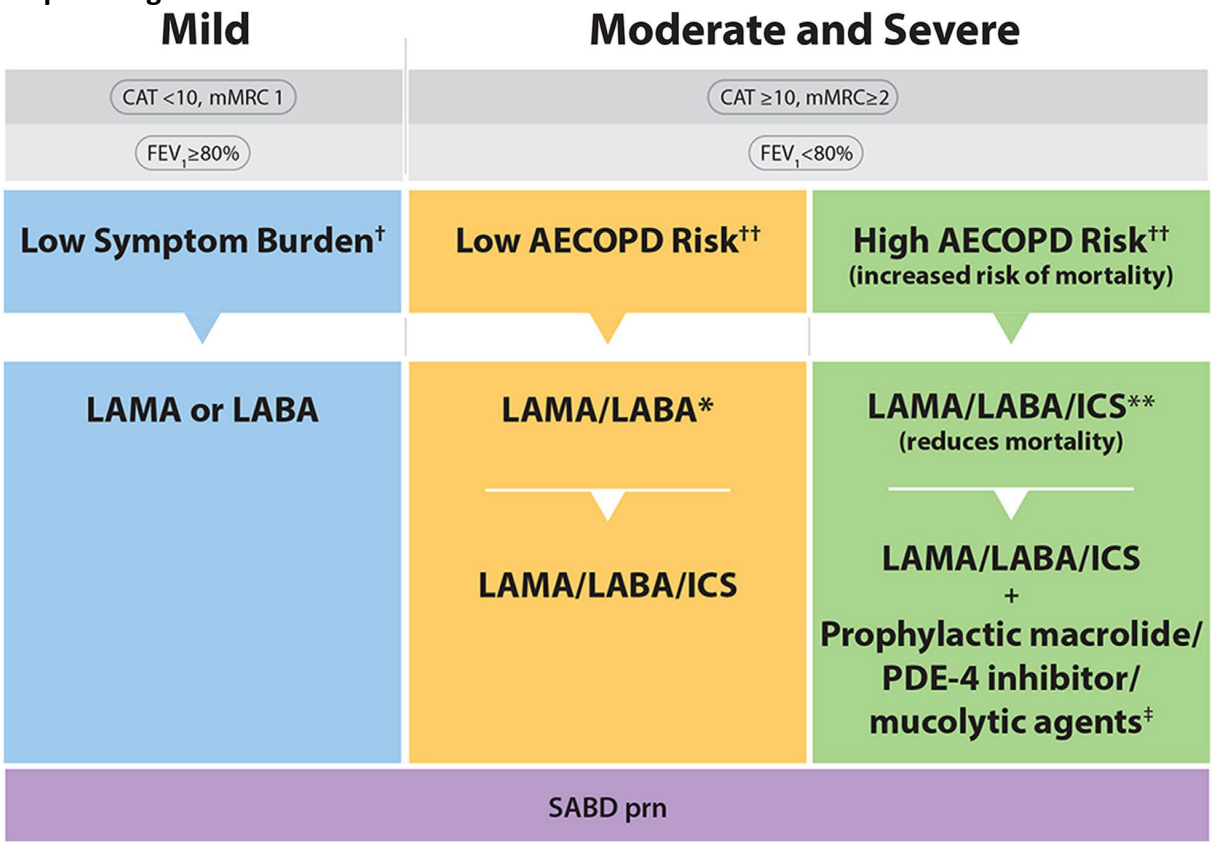


Figure 3 – COPD pharmacotherapy. This figure promotes an evidence-informed approach that aligns proven effective treatments with spirometry, symptom burden, risk of future exacerbations, and mortality risk. Because of the clinical heterogeneity in COPD, spirometry should not be used in isolation to assess disease severity and this is why it is also important to perform a thorough clinical evaluation of the patient, including symptom burden and risk of exacerbations that permits the implementation of treatments that are specific for subpopulations. SABD prn (as needed) should accompany all recommended therapies across the spectrum of COPD.†Symptom burden encompasses shortness of breath, activity limitation, and impaired health status.††Individuals are considered at "Low Risk of AECOPD" if # 1 moderate AECOPD in the last year (moderate AECOPD is an event with prescribed antibiotic and/or oral corticosteroids) and did not require hospital admission/ED visit. Individuals are considered at "High Risk of AECOPD" if $ 2 moderate AECOPD or $ 1 severe exacerbation in the last year (severe AECOPD is an event requiring hospitalization or ED visit).* LAMA/LABA single inhaled dual therapy is preferred over ICS/LABA inhaled combination therapy considering the additional improvements in lung function and the lower rates of adverse events such as pneumonia. ICS/LABA combination therapy should be used in individuals with concomitant asthma. There is no universally accepted definition of concomitant asthma. The 2017 CTS Position Statement on COPD Pharmacotherapy provides guidance on the assessment of patients who may have concomitant asthma.**Triple inhaled ICS/LAMA/LABA combination therapy should preferably be administered in a single inhaler triple therapy (SITT), and not in multiple inhalers (see text), although we acknowledge that some patients continue to prefer separate inhalers. þOral pharmacotherapies in this group include prophylactic macrolide, and PDE-4 inhibitor and mucolytic agents for patients with chronic bronchitis. AECOPD, acute exacerbation of COPD; CAT, COPD assessment test; ICS, inhaled corticosteroid; LABA, longacting ß2-agonist; LAMA, long-acting muscarinic antagonist; mMRC, Modified Medical Research Council; SABD prn, short-acting bronchodilator as needed.

PICO 1

TABLE 1] 2023 Recommendations for PICO 1. How Does a Clinician Choose Appropriate Maintenance Pharmacotherapies in Individuals With Stable COPD to Reduce Symptom Burden, for Example, Dyspnea and Exercise Intolerance, and Improve Health Status?

2023 Recommendations to Reduce Symptom Burden and Improve Health Status	Strength of Recommendation	Certainty of Evidence	Evidence From Meta-Analysis: Online Supplement Table 1	Evidence From Meta-Analysis: Online Supplement 2
P.1.A. In individuals with stable COPD, at low risk of exacerbations§, with low symptom burden and health status impairment (CAT < 10, mMRC 1), and only mildly impaired lung function (FEV_1 ≥ 80% predicted), we recommend starting initial monotherapy with either LAMA or LABA.	**Strong**	***Moderate to high certainty*** of greater improvements in dyspnea, exercise tolerance, and health status with LAMA or LABA compared to placebo.	1.1 a, b	Tables 16, 17; Pages 127, 128.
Clinical remark: All studies have characterized individuals with spirometry-based COPD although not all have classified disease severity by FEV_1, mMRC, and/or CAT exactly as we have in order to compare either LAMA or LABA monotherapy to placebo; however, the panel valued the importance of providing a precise consensus working definition of COPD with mild symptom burden for recommending regular long-acting bronchodilator therapy.		***Low certainty*** of greater improvements in dyspnea, exercise tolerance, and health status with LAMA monotherapy compared to LABA monotherapy.	1.1 c	Table 1; Figures: 1-13; Pages 5-23.
		Low certainty of greater improvement in physical activity with LAMA or LABA compared to placebo.	1.1 d	n/a
P.1.B. In individuals with stable COPD, at low risk of exacerbations§, with a moderate to high symptom burden/health status impairment (CAT ≥ 10, mMRC ≥ 2) and impaired lung function (FEV_1 < 80% predicted), we recommend starting LAMA/LABA dual therapy as initial maintenance therapy.	**Strong**	***Moderate to high certainty*** of greater improvements in dyspnea, exercise intolerance, and health status with LAMA/LABA compared to LAMA monotherapy.	1.2 a	Table 2; Figures: 14-23; Pages 24-40.
Clinical remarks: This recommendation reflects the strength and quality of evidence and high importance to patients and clinicians of alleviating dyspnea and improving health status as key treatment goals of COPD, particularly in individuals with moderate to high symptom burden/health status impairment.		***Moderate certainty*** of greater improvements in dyspnea, exercise intolerance, and health status with LAMA/LABA compared to LABA monotherapy.	1.2 b	Table 3; Figures: 24-34; Pages 41-50.
Note that improvement in exercise capacity may not lead to improvement in physical activity without adding a behavioral intervention.		***Low certainty*** of greater improvement in physical activity with LAMA/LABA compared to placebo.	1.3	Table 18; Page 129.
LAMA/LABA dual therapy is preferred to ICS/LABA combination therapy due to significant improvement in lung function and lower rates of pneumonia. However,		***Low certainty*** of greater improvements in dyspnea, exercise intolerance, and health status	1.5	Table 4; Figures: 35-46; Pages 51-62.

2023 Recommendations to Reduce Symptom Burden and Improve Health Status	Strength of Recommendation	Certainty of Evidence	Evidence From Meta-Analysis: Online Supplement Table 1	Evidence From Meta-Analysis: Online Supplement 2
ICS/LABA combination therapy is preferred to LAMA/LABA dual therapy in individuals who have COPD with concomitant asthma.		with LAMA/LABA compared to ICS/LABA combination therapy.		
P.1.C. In individuals with stable COPD, at low risk of exacerbations§, with a moderate to high symptom burden and/or health status impairment (CAT ≥ 10, mMRC ≥ 2) and impaired lung function (FEV_1 < 80% predicted) despite LAMA/LABA dual therapy or ICS/LABA combination therapy, we recommend step-up to a LAMA/LABA/ICS triple combination therapy.	**Strong**	***Moderate certainty*** of greater improvements in dyspnea and health status with LAMA/LABA/ICS compared to LAMA/LABA dual therapy or ICS/LABA combination therapy.	1.6 a, b	Tables 7, 8; Figures: 71-92; Pages 90-107.
Clinical remark: The best option to alleviate dyspnea and other symptoms as well as to improve health status is to combine optimal pharmacotherapy with pulmonary rehabilitation.				
P.1.D. In individuals with stable COPD, at low risk of exacerbations§, with a moderate to high symptom burden and/or health status impairment (CAT ≥ 10, mMRC ≥ 2) and impaired lung function (FEV_1 < 80% predicted) despite LAMA/LABA/ICS triple combination therapy, we suggest not stepping down to LAMA/LABA dual therapy.	**Weak**	***Low to moderate certainty*** of lack of harm from step down from LAMA/LABA/ICS to LAMA/LABA dual therapy.	1.7	Table 10; Figures: 101-103; Pages 115-117.
For patients taking LAMA/LABA dual therapy, we suggest not stepping down to LAMA or LABA monotherapy.	**Weak**	***Insufficient evidence.***		
Clinical Remark: This recommendation reflects the high importance that both patients and clinicians ascribe to alleviating dyspnea and improving health status, particularly in individuals with moderate to high symptom burden/health status impairment. Withdrawing ICS may result in worsening of health status and lung function in some patients. Therefore, we prioritized these outcomes over the risk of adverse events including pneumonia with use of LAMA/LABA/ICS triple combination therapy. However, stepping down may be considered in patients in whom the step				

2023 Recommendations to Reduce Symptom Burden and Improve Health Status	Strength of Recommendation	Certainty of Evidence	Evidence From Meta-Analysis: Online Supplement Table 1	Evidence From Meta-Analysis: Online Supplement 2
up did not result in improved symptoms or health status or because of adverse effects that are of significant importance. No studies of step-down have assessed the impact on dyspnea.				
P.1.E. In individuals with stable COPD, at low risk of exacerbations§, currently on LAMA monotherapy, LABA monotherapy, or LAMA/LABA dual therapy, we do not suggest adding any of the following oral medications: **- Phosphodiesterase-4-inhibitors** **- Mucolytics** **- Statins** **- Anabolic steroids** **- Oral Chinese herbal medicines** **- Theophylline**	**Weak**	***Low certainty*** of no improvements in dyspnea, exercise tolerance, physical activity levels, and/or health status with oral therapies compared to placebo.	1.8	Tables 12-20; Pages 118-131.
Clinical remark: There are limited studies assessing theophylline, which showed equivocal changes in health status. Although there is evidence of a modest improvement in FEV_1 with theophylline, the panel placed greater weight on the risk of adverse events and drug interactions.				
P.1.F. In all individuals with stable COPD and at a low risk of exacerbations§, we recommend against treatment with ICS monotherapy.	**Strong**	***Low certainty*** of no improvements in dyspnea, exercise tolerance, physical activity levels, and/or health status with ICS monotherapy compared to placebo.		Table 19; Page 130.
Clinical Remark: When indicated in patients with COPD, ICS should only be administered as part of combination therapy (see above). The panel placed greater weight on the increased risk of adverse events (eg, pneumonia).				

AECOPD, acute exacerbation of COPD; CAT, COPD assessment test; ICS, inhaled corticosteroid; LABA, long-acting ß2-agonist;; LAMA, long-acting muscarinic antagonist; mMRC, Modified Medical Research Council; P.1., Patients/population (P); Intervention(s) (I), Comparison/comparator (C); and Outcome (O), (PICO)1.
§Patients are considered at "Low Risk of AECOPD" if ≤1 moderate AECOPD in the last year (moderate AECOPD is an event with prescribed antibiotic and/or oral corticosteroids) and did not require hospital admission/ED visit.

PICO 2

TABLE 2] 2023 Recommendations for PICO 2. How Does a Clinician Choose Appropriate Maintenance Pharmacotherapies in Individuals With Stable COPD to Reduce the Risk of AECOPD?

2023 Recommendations to Reduce the Risk of Acute Exacerbations	Strength of Recommendation	Certainty of Evidence	Evidence From Meta-Analysis: Supplement Table 1	Evidence From Meta-Analysis: Supplement 2
P.2.A. In individuals with stable COPD, at low risk of exacerbations§, a moderate to high symptom burden and/or health status impairment (CAT ≥ 10, mMRC ≥ 2) and impaired lung function (FEV_1 < 80% predicted), we recommend starting LAMA/LABA dual therapy as initial maintenance therapy.	**Strong**	***Moderate certainty*** of greater reduction in rate of exacerbation with LAMA/LABA dual therapy compared to LAMA monotherapy.	2.4 a	Table 22; Figures: 118-122; Pages 137-14.
Clinical Remark: LAMA/LABA dual therapy is preferred to ICS/LABA combination therapy due to significant improvement in lung function and lower rates of pneumonia. However, ICS/ LABA combination therapy is preferred to LAMA/LABA dual therapy in individuals who have COPD with concomitant asthma.		***Low to moderate certainty*** of greater reduction in rate of exacerbation with LAMA/LABA dual therapy compared to LABA monotherapy.	2.4 b	Table 23; Figures: 123-126; Pages 142-144.
		Low to moderate certainty of greater reduction in rate of exacerbation with LAMA/LABA dual therapy compared to ICS/LABA combination therapy.	2.6	Table 24; Figures: 127-129; Pages 145-148.
P.2.B. In individuals with stable COPD, at high risk of exacerbations*, with a moderate to high symptom burden and/or health status impairment (CAT ≥ 10, mMRC ≥ 2) and impaired lung function (FEV_1 < 80% predicted), we recommend the use of LAMA/LABA/ICS triple combination therapy.	**Strong**	***Low to moderate certainty*** of greater reduction in rate of exacerbation with LAMA/LABA/ICS triple combination therapy compared to LAMA monotherapy.	2.7 a	Table 29; Figures: 147-151; Pages 164-167.
Clinical Remark: The panel placed high value on the reduction of exacerbations and mortality as demonstrated in several studies when LAMA/LABA/ICS triple combination therapy was used in this high-risk population compared to LAMA/LABA dual therapy or ICS/LABA combination therapy.		***Moderate certainty*** of greater reduction in rate of exacerbation with LAMA/LABA/ICS triple combination therapy compared to ICS/LABA combination therapy.	2.7 b	Table 28; Figures: 142-146; Pages 160-163.
		Moderate certainty of greater reduction in rate of exacerbation with LAMA/LABA/ICS triple combination therapy compared to LAMA/LABA dual therapy.	2.7 C	Table 27; Figures: 137-141; Pages 157-159.

2023 Recommendations to Reduce the Risk of Acute Exacerbations	Strength of Recommendation	Certainty of Evidence	Evidence From Meta-Analysis: Supplement Table 1	Evidence From Meta-Analysis: Supplement 2
P.2.C. In individuals with stable COPD, at a high risk of exacerbations*, with a moderate to high symptom burden and/or health status impairment (CAT ≥ 10, mMRC ≥ 2) and impaired lung function (FEV_1 < 80% predicted), we do not suggest step down from LAMA/LABA/ICS triple combination therapy to LAMA/LABA dual therapy.	**Weak**	***Low certainty** of benefit of stepdown from LAMA/LABA/ICS to LAMA/LABA*	2.8	Table 30; Figure: 152-154; Pages 168-170.
Clinical Remark: Withdrawing ICS may lower health status and lung function. Withdrawing ICS may also be associated with an increased risk of moderate-severe AECOPD, especially in patients with blood eosinophils counts ≥ 300 cells/μL.				
P.2.D. In individuals with stable COPD, at a high risk of exacerbations*, with a moderate to high symptom burden and/or health status impairment (CAT ≥ 10, mMRC ≥ 2) and impaired lung function (FEV_1 < 80% predicted) who continue to exacerbate (either moderate or severe) despite being on LAMA/LABA/ICS triple combination therapy, we recommend the addition of macrolide maintenance therapy.	**Strong**	***Moderate certainty** of greater reduction in rate of exacerbation with addition of oral macrolide to LAMA/LABA/ICS*	2.11	Table 35; Page 179.
Clinical Remark: the benefits of macrolide maintenance therapy studied over 1 year should be weighed against the risks of microbial resistance, hearing impairment and cardiac arrhythmia related to QT prolongation/drug interactions.				
P.2.E. In individuals with stable COPD, with a Chronic Bronchitic Phenotype at a high risk of exacerbations*, with a moderate to high symptom burden and/or health status impairment (CAT ≥ 10, mMRC ≥ 2) and impaired lung function (FEV_1 < 80% predicted) who continue to exacerbate despite being on LAMA/LABA/ICS triple combination therapy, we suggest the addition of either Roflumilast or N-acetylcysteine.	**Weak**	***Low certainty** of greater reduction in rate of exacerbation with the addition of roflumilast compared to placebo?*	2.9	Table 40; Page 184.
		***Moderate certainty** of the addition of N-acetylcysteine.*	2.10	Table 32; Figures: 157; Page 173.

AECOPD, acute exacerbation of COPD; CAT, COPD assessment test; ICS, inhaled corticosteroid; LABA, long-acting β2-agonist; LAMA, long-acting muscarinic antagonist; mMRC, Modified Medical Research Council; P.2., Patients/population (P); Intervention(s) (I); Comparison/comparator (C); and Outcome (O), (PICO) 2.
§Patients are considered at "Low Risk of AECOPD" if ≤ 1 moderate AECOPD in the last year (moderate AECOPD is an event with prescribed antibiotic and/or oral corticosteroids) *and* did not require hospital admission/ Emergency Department visit.
*Patients are considered at "High Risk of AECOPD" if ≥ 2 moderate AECOPD or ≥1 severe AECOPD in the last year (severe AECOPD is an event requiring hospitalization or ED visit).

PICO 3

TABLE 3] 2023 Recommendations for PICO 3. How Does a Clinician Choose Appropriate Maintenance Pharmacotherapies in Individuals With Stable COPD to Reduce Mortality?

2023 Recommendations to Reduce Mortality	Strength of Recommendation	Certainty of Evidence	Evidence From Meta-Analysis: Supplement Table 1	Evidence From Meta-Analysis: Supplement 2
P.3.A. In individuals with stable COPD, at a high risk of exacerbations*, with a moderate to high symptom burden and/or health status impairment (CAT≥ 10, mMRC ≥ 2) and impaired lung function (FEV_1 < 80% predicted), we recommend the use of LAMA/LABA/ICS triple combination therapy over LABA/LAMA dual therapy.	**Strong**	*Moderate certainty* for greater reduction in mortality with LAMA/LABA/ICS triple combination compared to LABA/LAMA dual therapy.	3.2	Table 41; Figures 162-164; Pages 186-188.
Clinical remark: Triple combination therapy is preferred to LABA/LAMA dual therapy because of the greater benefit in reducing mortality (secondary or other outcome) and also the additional benefits of preventing moderate-severe AECOPD (primary outcomes in these RCTs) and improving dyspnea, health status, lung function (secondary outcomes), in this well-defined population of patients.				
P.3.B. In individuals with stable COPD, at a high risk of exacerbations*, with a moderate to high symptom burden/health status impairment (CAT ≥ 10, mMRC ≥ 2) and impaired lung function (FEV_1 < 80% predicted) we recommend the use of LAMA/LABA/ICS triple combination therapy over ICS/LABA combination therapy.	**Weak**	*Moderate certainty* for greater reduction in mortality with LAMA/LABA/ICS triple combination therapy compared to ICS/LABA combination therapy.	3.3	Table 42; Figures: 165-167; Pages 189-192.
Clinical remark: Although triple therapy has not shown superiority in reducing mortality (secondary or other outcome) compared to ICS/LABA, it has shown greater benefit on other important outcomes such as preventing moderate-severe AECOPD (primary outcomes in these RCTs) and improving dyspnea, health status, lung function (secondary outcomes), in this well-defined population of patients.				

AECOPD, acute exacerbation of COPD; CAT, COPD assessment test; ICS, inhaled corticosteroid; LABA, long-acting β2-agonist; LAMA, long-acting muscarinic antagonist; mMRC, Modified Medical Research Council; P.3., Patients/population (P); Intervention(s) (I); Comparison/comparator (C); and Outcome (O), (PICO) 3; RCTs, randomized controlled trials.
*Patients are considered at "High Risk of AECOPD" if ≥ 2 moderate AECOPD *or* ≥ 1 severe exacerbation in the last year (severe AECOPD is an event requiring hospitalization or ED visit).

Department of Veterans Affairs & Department of Defense, 2021 [11]

VA/DoD clinical practice guideline for the management of chronic obstructive pulmonary disease; Version 3.0

Zielsetzung/Fragestellung

This CPG provides an evidence-based framework for evaluating and managing care for patients with COPD toward improving clinical outcomes. Successful implementation of this CPG will:

- Assess the patient's condition and collaborate with the patient, family, and caregivers to determine optimal management of patient care
- Emphasize the use of patient-centered care using individual risk factors and event history
- Minimize preventable complications and morbidity
- Optimize individual health outcomes and quality of life (QoL)

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

Table A-3. Bibliographic Database Information

Name	Date Limits	Platform/Provider
Embase	01/01/2014 – 02/21/2020	Embase.com
Medline	01/01/2014 – 02/21/2020	Embase.com
PubMed In Process & Non-Indexed Citations	01/01/2014 – 02/21/2020	pubmed.ncbi.nlm.nih.gov

LoE

- GRADE

GoR

Table 2. Strength and Direction of Recommendations and General Corresponding Text

Recommendation Strength and Direction	General Corresponding Text
Strong for	We recommend …
Weak for	We suggest …
Neither for nor against	There is insufficient evidence to recommend for or against …
Weak against	We suggest against …
Strong against	We recommend against …

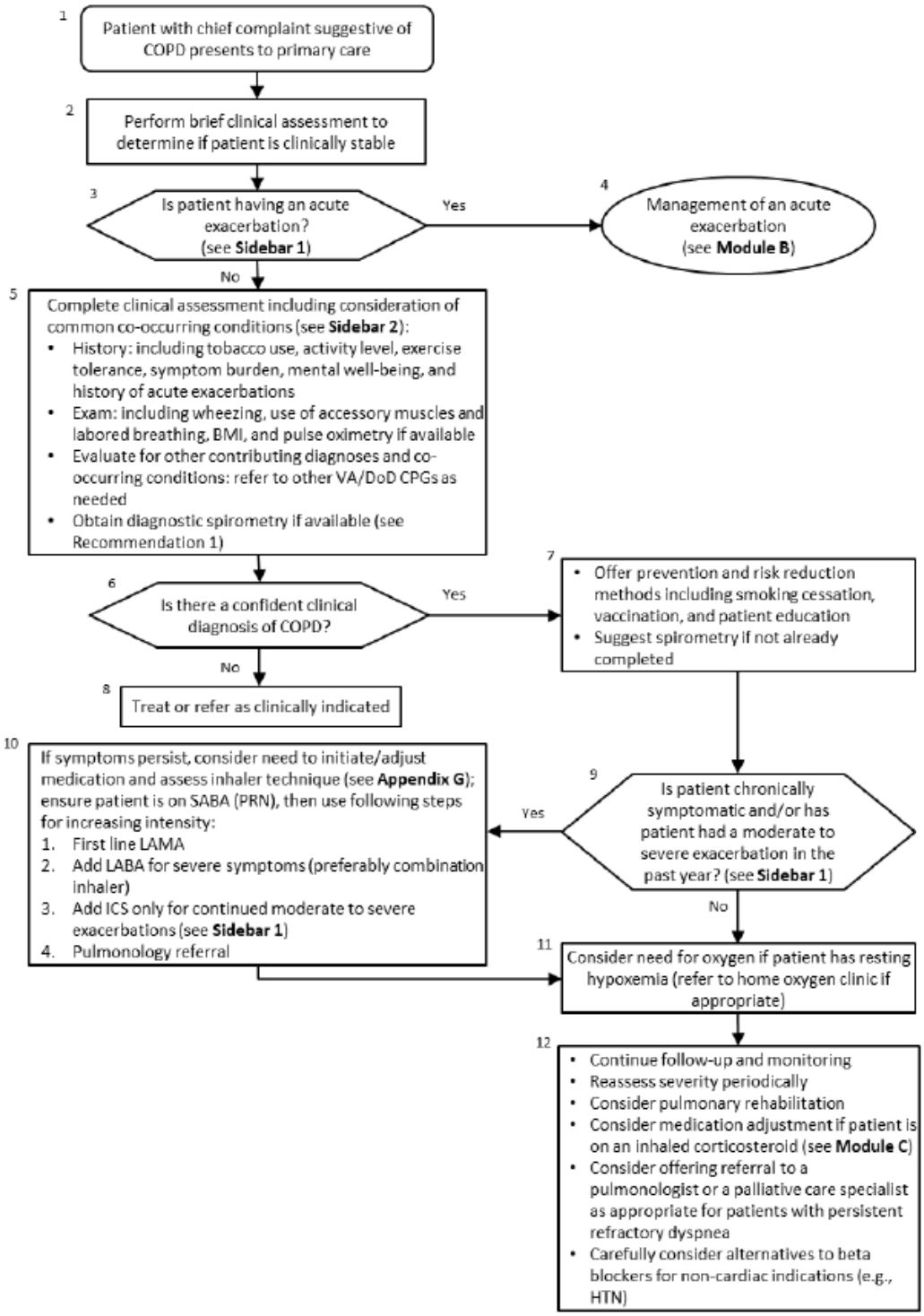
It is important to note that a recommendation's strength (i.e., *Strong* versus *Weak*) is distinct from its clinical importance (e.g., a *Weak* recommendation is evidence-based and still important to clinical care).

Sonstige methodische Hinweise

- The 2021 VA/DoD COPD CPG is the third update to this CPG.

Algorithm

A. Module A: Management of COPD in Primary Care



Abbreviations: BMI: body mass index; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CPG: clinical practice guideline; HTN: hypertension; ICS: inhaled corticosteroid; LABA: long-acting beta 2-agonist; LAMA: long-acting antimuscarinic agent; PRN: pro re nata (as needed); SABA: short-acting beta 2-agonist; VA/DoD: Department of Veterans Affairs/Department of Defense

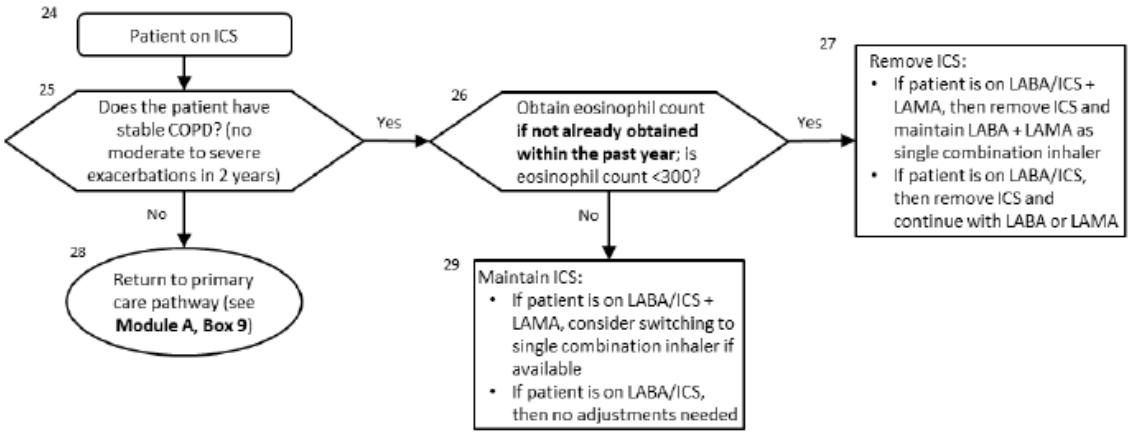
Sidebar 1: Definition of Exacerbations
Increased dyspnea above day-to-day variability with or without change in sputum amount or color. Moderate to severe exacerbations are those that require antibiotics and/or systemic corticosteroids. Patients with exacerbation within the past six months would be considered to have "severe COPD."

Abbreviations: COPD: chronic obstructive pulmonary disease

Sidebar 2: Common Co-occurring Conditions
• CVD • CHF • Pulmonary embolism • Sleep disorders • Poor nutritional status (both under and over nutrition) • Gastroesophageal reflux • Depression • Anxiety

Abbreviations: CHF: congestive heart failure; CVD: cardiovascular disease

C. Module C: Inhaled Corticosteroids Usage



Abbreviations: COPD: chronic obstructive pulmonary disease; ICS: inhaled corticosteroid; LABA: long-acting beta 2-agonist; LAMA: long-acting antimuscarinic agent

Recommendations

Topic	#	Recommendation	Strength[a]	Category[b]
Diagnosis & Classification	1.	We suggest post-bronchodilator spirometry to confirm clinical diagnosis of COPD.	Weak for	Reviewed, New-replaced
	2.	There is insufficient evidence to recommend for or against any specific clinical criteria to inform decision-making regarding advancing pharmacologic therapy for COPD.	Neither for nor against	Reviewed, New-added
Risk Reduction	3.	We recommend smoking cessation for prevention and risk reduction of COPD.	Strong for	Reviewed, New-replaced
	4.	We suggest routine vaccination for influenza and pneumococcal pneumonia for prevention and risk reduction of COPD exacerbations.	Weak for	Reviewed, New-replaced
	5.	We recommend offering inhaled long-acting muscarinic antagonists as first-line therapy in patients with symptomatic COPD.	Strong for	Reviewed, New-replaced
	6.	We recommend against offering an inhaled long-acting beta agonist as first-line therapy in patients with symptomatic COPD, unless a long-acting muscarinic antagonist is not tolerated or is contraindicated.	Strong against	Reviewed, New-added
	7.	We recommend against offering an inhaled corticosteroid in patients with symptomatic COPD as a first-line therapy.	Strong against	Not reviewed, Amended
	8.	For patients with moderate to severe obstruction who continue to report significant dyspnea or decreased quality of life despite using a long-acting muscarinic antagonist, we suggest adding a long-acting beta agonist to long-acting antimuscarinic agent therapy.	Weak for	Reviewed, New-replaced
	9.	If choosing dual therapy, we recommend against offering long-acting beta agonists with inhaled corticosteroids for patients with COPD.	Strong against	Reviewed, New-added
	10.	In patients with COPD who are on combination therapy with a long-acting antimuscarinic agent/long-acting beta agonist and continue to have COPD exacerbations, we suggest adding an inhaled corticosteroid as a third medication.	Weak for	Reviewed, New-replaced
	11.	There is insufficient evidence to recommend for or against the use of eosinophilia or suspicion of asthma-COPD overlap syndrome to guide choice of additional therapy.	Neither for nor against	Reviewed, New-added
	12.	We suggest considering withdrawal of inhaled corticosteroids in patients with COPD without moderate to severe exacerbations in the last two years.	Weak for	Reviewed, New-added

Topic	#	Recommendation	Strength[a]	Category[b]
First-line Therapy	13.	There is insufficient evidence to recommend for or against the use of N-acetylcysteine preparations available in the United States for patients with stable COPD who continue to have respiratory symptoms (e.g., dyspnea, cough).	Neither for nor against	Reviewed, Amended
	14.	There is insufficient evidence to recommend for or against the use of antibiotics for outpatient COPD exacerbations (C-reactive protein guided or not).	Neither for nor against	Reviewed, New-replaced
	15.	We recommend providing long-term oxygen therapy to patients with chronic stable resting severe hypoxemia (PaO_2 <55 mm Hg and/or SaO_2 ≤88%) or chronic stable resting moderate hypoxemia (PaO_2 56 – 59 mm Hg or SaO_2 >88% and ≤90%) with signs of tissue hypoxia (hematocrit >55%, pulmonary hypertension, or cor pulmonale).	Strong for	Not reviewed, Not changed
	16.	We suggest against routinely offering ambulatory long-term supplemental oxygen for patients with chronic stable isolated exercise hypoxemia, in the absence of another clinical indication for supplemental oxygen.	Weak against	Reviewed, Not changed
	17.	In patients with COPD, we suggest starting or continuing cardio-selective beta-blockers only in those who have a cardiovascular indication for beta-blockers (e.g., heart failure with reduced ejection fraction or recent myocardial infarction).	Weak for	Reviewed, Amended
	18.	We suggest offering a supported self-management program that includes a written action plan with exacerbation management, smoking cessation, and exercise.	Weak for	Reviewed, New-replaced
	19.	We suggest offering telehealth support that includes telemonitoring and/or mobile applications.	Weak for	Reviewed, New-replaced

[a] For additional information, see Grading Recommendations.

[b] For additional information, see Recommendation Categorization and Appendix D.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2025) am 03.01.2025

#	Suchschritt
1	[mh "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"]
2	(chronic NEXT obstructive NEXT (airway* OR lung OR pulmonary) NEXT disease*):ti,ab,kw
3	(COPD OR COAD):ti,ab,kw
4	(chronic NEXT bronchitis):ti,ab,kw
5	("chronic airflow obstruction"):ti,ab,kw
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Jan 2020 to present, in Cochrane Reviews

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 03.01.2025

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:
Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews ohne Änderung:
Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchschritt	Treffer
	Leitlinien	
1	"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[mh]	71185
2	"chronic obstructive pulmonary disease*"[tiab] OR "chronic obstructive airways disease*"[tiab] OR "chronic obstructive airway disease*" OR "chronic obstructive lung disease*"[tiab] OR "chronic bronchitis"[tiab] OR "chronic airflow obstruction"[tiab] OR COPD[tiab] OR COAD[tiab]	101738
3	#1 OR #2	121876
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])	1248
5	(#4) AND ("2020/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])	281
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])	281
	systematische Reviews	
7	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/therapy[majr]	21534

#	Suchschritt	Treffer
8	(#2) AND (treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR 64harmacothe*[tiab] OR 64harmacothe*[tiab] OR 64harmacotherapy*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])	60554
9	#7 OR #8	67663
10	(#9) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR ((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])	4793
11	(#10) AND ("2020/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])	2032
12	(#11) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]	2003
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])	1989
	systematische Reviews ohne Leitlinien	
14	(#13) NOT (#6)	1942

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 08.01.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Bourbeau J, Bhutani M, Hernandez P, Aaron SD, Beauchesne MF, Kermelly SB, et al.** 2023 Canadian Thoracic Society guideline on pharmacotherapy in patients with stable COPD. Chest 2023;164(5):1159-1183.
2. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie COPD; Langfassung, 2. Auflage, Version 1 [online]. AWMF-Registernummer nvl-003. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021. [Zugriff: 06.01.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-003l_S3_COPD_2024-12.pdf.
3. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie COPD; Leitlinienreport, 2. Auflage, Version 1 [online]. AWMF-Registernummer nvl-003. Berlin (GER): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ); 2021. [Zugriff: 06.01.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-003m_S3_COPD_2024-12.pdf.
4. **Chen H, Wang K, Yuan T, Wang X, Huanng L, Jiang Z, et al.** Dual bronchodilator versus inhaled corticosteroid/long-acting β(2)-agonist in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int Immunopharmacol 2021;93:107447.
5. **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).** Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease; 2025 report [online]. GOLD; 2024. [Zugriff: 07.01.2025]. URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/11/GOLD-2025-Report-v1.0-15Nov2024_WMV.pdf.
6. **Janjua S, Fortescue R, Poole P.** Phosphodiesterase-4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2020(5):Cd002309. URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002309.pub6.
7. **Koarai A, Yamada M, Ichikawa T, Fujino N, Kawayama T, Sugiura H.** Triple versus LAMA/LABA combination therapy for patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. Respir Res 2021;22(1):183.
8. **Lai CC, Chen CH, Chen KH, Wang CY, Huang TM, Wang YH, et al.** The impact of 52-week single inhaler device triple therapy versus dual therapy on the mortality of COPD patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Life (Basel) 2022;12(2):173.
9. **Lipari M, Kale-Pradhan PB, Wilhelm SM.** Dual- versus mono-bronchodilator therapy in moderate to severe COPD: a meta-analysis. Ann Pharmacother 2020;54(12):1232-1242.
10. **Long H, Xu H, Janssens JP, Guo Y.** Single-inhaler triple vs single-inhaler dual therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of randomized control trials. Respir Res 2021;22(1):209.
11. **Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Working Group.** VA/DoD clinical practice guideline for the management of chronic obstructive pulmonary disease; Version 3.0 [online]. Washington (USA): Department of Veterans Affairs; Department of Defense; 2021. [Zugriff: 06.01.2025]. URL: https://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/copd/VADoDCOPDCPGFinal508.pdf.

12. **Shuai T, Zhang C, Zhang M, Wang Y, Xiong H, Huang Q, et al.** Low-dose theophylline in addition to ICS therapy in COPD patients: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2021;16(5):e0251348.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-325

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesärztekammer, Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Datum der Erstellung	30. Januar 2025

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Erwachsene mit unkontrollierter chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) mit einem inhalativen Kortikosteroid (ICS), einem langwirksamen Beta2-Agonisten (LABA) und einem langwirksamen Muskarinantagonisten (LAMA), die durch erhöhte Blut-Eosinophile gekennzeichnet ist.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? *(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*
Bei den hier in Augenschein zu nehmenden Patientinnen und Patienten ist offenbar bereits eine inhalative Triple-Therapie (ICS/LABA/LAMA) etabliert. Diese Kombination kommt für Patientinnen und Patienten infrage, bei denen im Differenzialblutbild höhere Eosinophilenwerte gemessen wurden oder aber eine Historie gehäufter Exazerbationen im Vorfeld der Hinzunahme eines inhalativen Kortikosteroids (ICS) dokumentiert ist. (1) Zuallererst sind wichtige nichtmedikamentöse Begleitmaßnahmen bei allen COPD-Patientinnen und -Patienten vorzunehmen und zu etablieren: Dies beinhaltet grundsätzlich das individualisierte Finden eines geeigneten Inhalationsdevices, die Schulung der richtigen Inhalationstechnik, physiotherapeutische und rehabilitative Maßnahmen (Lungensport o. Ä.), Rauchentwöhnung sowie eine Infektprophylaxe im Sinne von Wahrnehmung der entsprechenden Indikationsimpfungen (Influenza, COVID, RSV, Pneumokokken). Für den Fall, dass unter der Triple-Therapie keine stabile Phase erreicht werden kann und sich Symptome verschlechtern oder es häufiger zu Exazerbationen kommt, ist die Überprüfung bzw. das Absetzen von ICS empfohlen. Und zwar für folgende Konstellationen (1): • Eosinophile < 100 Zellen/µl im Differenzialblutbild und • keine klinischen asthmatischen Komponenten vorhanden oder • in der Vergangenheit unter ICS eine Pneumonie aufgetreten.

Als weitere medikamentöse Therapieoption bei Patientinnen und Patienten mit COPD, die unter optimierter Therapie häufiger exazerbieren und dem bronchitischen Phänotyp zuzuordnen sind sowie eine FEV-1 von < 50 % haben, kann der Phosphodiesterase-4(PDE4)-Inhibitor Roflumilast zusätzlich zu der Triple-Kombination in Tablettenform verabreicht werden (1).

Seit 2024 ist darüber hinaus als Add-On-Erhaltungstherapie Dupilumab für Patientinnen und Patienten mit COPD, die eine erhöhte Bluteosinophilie aufweisen, zugelassen. Aus den Studien BOREAS und NOTUS sind Anhaltspunkte für einen (geringen) Zusatznutzen für die entsprechenden Patientinnen und Patienten ableitbar (2-4).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?
(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Die Behandlungsentscheidung wird in der Regel individuell und idealerweise leitliniengerecht vorgenommen. Die Therapie beinhaltet die oben genannten nichtmedikamentösen und medikamentösen Maßnahmen. Die Schulung der Inhalationstechnik und das Finden des individuell geeigneten Devices, mit dem COPD-Patientinnen und Patienten optimal zurechtkommen, ist eine wesentliche Aufgabe der behandelnden Ärztinnen und Ärzte. Eine Dosissteigerung oder eine „Stufentherapie“ wie zum Beispiel beim Asthma bronchiale ist bei der Behandlung der COPD per se nicht vorgesehen. Vielmehr fließen die Symptomatik, Exazerbationshäufigkeit, Lungenfunktion, Bildgebung, Blutgasanalysen und die individuelle, patientenseitige Fähigkeit ein Inhalationssystem optimal bedienen zu können, in die Therapieentscheidung mit ein.

Die kritische Überprüfung des sinnvollen Einsatzes inhalativer Kortikosteroide (ICS), wie oben aufgeführt, ist ebenfalls regelmäßige fachärztliche Aufgabe.

Roflumilast ist eine mögliche Add-on-Option, jedoch lediglich bei einer FEV-1 < 50 % und häufigen Exazerbationen in näherer Vergangenheit (1). Die Empfehlung hierzu ist schwach und unerwünschte Arzneimittelwirkungen häufig, sie limitieren daher den Einsatz. Um diese Indikation als Option zu eruieren, sind Lungenfunktionsuntersuchungen unabdingbar.

Regelmäßige Messungen der Eosinophilenzahlen aus dem Differenzialblutbild sind empfehlenswert, um die neue Therapieoption Dupilumab bei entsprechend erhöhten Eosinophilen-Werten evaluieren zu können. (2)

Zur Vervollständigung möglicher Therapieoptionen sollten darüber hinaus folgende, bislang nicht erwähnte, nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen bedacht werden:

- Bei Vorliegen einer respiratorischen hyperkapnischen Insuffizienz sollte eine nichtinvasive Beatmung (NIV) evaluiert werden.
- Bei Patientinnen und Patienten mit Lungenemphysem, die symptomatisch sind und bei denen alle konservativen Maßnahmen (einschließlich Rehabilitation) ausgeschöpft wurden, können darüber hinaus Lungenvolumenreduktionsverfahren (operativ vs. endoskopisch) erwogen werden (5).

Referenzliste:

1. Nationale Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie COPD – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021. doi: 10.6101/AZQ/000477. Verfügbar unter: https://www.leitlinien.de/copd.12/2024.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Stellungnahme der AkdÄ zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dupilumab (neues Anwendungsgebiet): COPD. Berlin; 21.11.2024. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Dupilumab/Dupilumab-20241121.pdf.
3. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. N Engl J Med 2023; 389(3):205-214, doi: 10.1056/NEJMoa2303951.
4. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA et al. Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. N Engl J Med 2024; 390(24):2274-2283, doi: 10.1056/NEJMoa2401304.
5. Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O, Criée C-P, Ewig S, Godnic-Cvar J et al. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). Pneumologie 2018; 72(4):253–308. doi: 10.1055/s-0043-125031.