



Mündliche Anhörung

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

hier: Mepolizumab (D-1294)

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 entstimmen 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 Eosinophilen 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 beigelegt.

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 entstimmen 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