

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Wirkstoff Tiotropium/Olodaterol**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 21. Dezember 2015  
von 13.54 Uhr bis 15.00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Dr. Hipp

Herr Dr. Hörnig

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

Herr Dr. Dr. Disse

Frau Geier

Herr Dr. Pfannkuche

Herr Dr. Kögler

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Atemwegsliga und Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)**:

Herr Prof. Dr. Vogelmeier

Herr Dr. Kardos

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

Herr Westermayer

Herr Dr. Killian

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Frau Dr. Lossi

Herr Dr. Than

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Teva GmbH**:

Frau Glatte

Frau Dr. Kruse

Beginn der Anhörung: 13.54 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen beim Gemeinsamen Bundesausschuss zu unserer heutigen Anhörung im Rahmen des Verfahrens zur frühen Nutzenbewertung! Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. November 2015, die Sie alle kennen, zu der Sie Stellung genommen haben. Eine Stellungnahme abgegeben haben Boehringer Ingelheim als pharmazeutischer Unternehmer, die Deutsche Atemwegsliga und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Novartis, Teva und der vfa.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung folgende Personen, die ich für das Protokoll aufrufen muss: Herrn Rasch vom vfa, Frau Dr. Hipp und Herrn Dr. Hörnig von AstraZeneca, Herrn Dr. Dr. Disse, Frau Geier, Herr Dr. Pfannkuche und Herrn Dr. Kögler von Boehringer Ingelheim – Herr Professor Dr. Vogelmeier und Herr Dr. Kardos von der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin sind noch nicht da; wenn die eintreffen, werden wir das im Protokoll vermerken –, Herrn Westermayer und Herrn Dr. Killian von GlaxoSmithKline, Frau Dr. Lossi und Herrn Dr. Than von Novartis sowie Frau Glatte und Frau Dr. Kruse von Teva. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Nein, das ist nicht der Fall. Dann seien Sie uns herzlich willkommen.

Ein geschäftsleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Benutzen Sie deshalb bei Wortmeldungen das Mikrofon, nennen Sie Ihren Namen sowie die entsendende Institution oder das Unternehmen.

Wir werden beginnen, indem wir dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur IQWiG-Dossierbewertung darzustellen. Ich habe zwei, drei Punkte, die für mich von Relevanz wären; vielleicht können Sie darauf eingehen. Das ist zum einen die gesamte Fragestellung der Teilpopulation 2, für die das IQWiG zu einem geringeren Nutzen kommt. Darüber müssen wir, glaube ich, ein bisschen intensiver diskutieren. Dann sollten wir die nachgereichten EQ-5D-VAS-Daten und Zusatzanalysen des pharmazeutischen Unternehmers diskutieren. Dann sollten wir uns mit der Problematik Studiendauer 24 Wochen anstatt der 52-Wochen-Daten auseinandersetzen. Da haben wir eine gewisse Systematik in allen Beschlüssen, mit der wir uns noch befassen sollten.

Das ist keine abschließende Aufzählung. Es ist Ihnen selbstverständlich unbenommen, auch alle anderen für Sie relevanten Dinge hier anzusprechen. Wer möchte für Boehringer beginnen? – Herr Pfannkuche, bitte schön.

**Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer):** Sehr geehrter Herr Hecken! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Vielen Dank für die Einladung und die Möglichkeit, zu ein paar Punkten, die aus unserer Sicht sehr relevant sind, Stellung zu nehmen und die hier eingehender zu diskutieren. Bevor ich beginne, möchte ich kurz meine Kollegen vorstellen. Neben mir ist Frau Geier. Sie ist aus vergangenen Verfahren schon bekannt. Sie ist Teamleiterin im Marktzugang und in der Gesundheitsökonomie für den Bereich Atemwege. Herr Dr. Dr. Disse ist bis vor wenigen Wochen der Therapiegebietsleiter auf globaler Ebene für den Bereich Medizin gewesen. Er hat unter anderem dort die TONADO-Studien mit konzipiert und durchgeführt. Neben ihm ist, auch bekannt, Herr Privatdozent Dr. Kögler, der bei uns in der Medizin für den Bereich Atemwege auf lokaler Ebene verantwortlich ist.

Bevor ich mit den Inhalten beginne, möchte ich in eigener Sache kurz etwas erwähnen. Im Rahmen der Erstellung unserer Stellungnahme hat sich leider ein kleiner Fehler teufel eingeschlichen. In Tabelle 7 der Stellungnahme bei der Anzahl der moderaten Exazerbationen müsste die Zahl 113 und nicht 133 lauten; die relevanten Verhältnisse sind davon nicht betroffen. Das bitten wir zu entschuldigen.

Bei dem heute zur Anhörung stehenden Arzneimittel Spiolto® Respimat® mit der Wirkstoffkombination Tiotropium/Olodaterol handelt es sich um die Kombination zweier Bronchodilatoren zur Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung zur Linderung der Symptome.

Beide Einzelsubstanzen sind im Hause aus vergangenen Verfahren bekannt. Für den Wirkstoff Tiotropium wurde im Jahre 2012 nach § 139a SGB V eine Nutzenbewertung gegen die damals gültige Festbetragsgruppe der LABAs, bestehend aus Salmeterol, Formoterol und Indacaterol, durchgeführt und auch ein Zusatznutzen attestiert. Zu der Festbetragsgruppe der LABAs gehört mittlerweile auch der Wirkstoff Olodaterol.

Beide Aspekte sind für das heutige Verfahren aus unserer Sicht sehr wichtig. In dem von uns zum 15. August 2015 eingereichten Frühbewertungsdossier haben wir die Fixkombination aus Tiotropium und Olodaterol gegen das bewährte und in der Therapie als Goldstandard geltende Tiotropium verglichen, das aus unserer Sicht für alle Patientengruppen ein angemessener Komparator ist. Dies haben wir auch im Rahmen von vergangenen Stellungnahmen in diesem Indikationsgebiet mehrfach begründet.

Da aus unseren Phase-III-Studien allerdings auch ein Vergleich gegenüber dem LABA Olodaterol vorlag, haben wir dieses ergänzend in unserem Dossier dargestellt. Auf diesen Aspekt wird Frau Geier jetzt kurz eingehen, bevor ich zu den anderen für uns relevanten Gesichtspunkten spreche.

**Frau Geier (Boehringer):** Nach Abgabe des Frühbewertungsdossiers von Spiolto haben wir zur Kenntnis genommen, dass der G-BA im Rahmen der Duaklir/Brimica-Nutzenbewertung einen Vergleich einer LABA/LAMA-Kombination gegenüber einer LAMA-Monotherapie für angemessen hält. Aus diesem Grund sieht Boehringer Ingelheim es als gerechtfertigt an, dass Olodaterol als ergänzende zweckmäßige Vergleichstherapie bei der Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden kann. Boehringer Ingelheim hat daher in Ergänzung zum initialen Dossier einen erweiterten Vergleich gegenüber Olodaterol eingereicht und beansprucht einen Zusatznutzen sowohl aus diesem Vergleich als auch gegenüber Tiotropium.

Des Weiteren wird der Vergleich zu Olodaterol ebenfalls zur besseren Einschätzung der Teilpopulation 2 herangezogen. Boehringer Ingelheim erachtet Olodaterol als zweckmäßige Vergleichstherapie, da Olodaterol, wie Herr Pfannkuche gerade ausgeführt hat, gemeinsam mit den Wirkstoffen Formoterol, Salmeterol und Indacaterol in der Festbetragsgruppe der lang wirksamen Beta-Agonisten eingruppiert ist. Aus einem analogen Verfahren aus dem Bereich Diabetes hat sich gezeigt, dass eine solche Vorgehensweise bei einer vergleichbaren Konstellation akzeptiert worden ist.

**Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer):** Wie bereits erwähnt, liegen für Spiolto® Respimat® mit den beiden Phase-III-Studien TONADO 1 und 2 zwei RCTs mit niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor. Es handelt sich hierbei um die umfangreichste Datenbasis der LABA/LAMA-Fixkombination in der frühen Nutzenbewertung. Es liegen Sicherheitsdaten über ein Jahr vor. Der Anteil der Gold-IV-Patienten, die in die Studien eingeschlossen worden sind, beträgt über 10 Prozent, und die Studien sind nahe an der Versorgungsrealität konzipiert worden. A priori war bei beiden Studien geplant, diese gepoolt auszuwerten. Darüber hinaus wurden die Studien mit den regulatorischen Behörden so geplant, dass sie konfirmatorische Aussagen zur Auswirkung auf die Lungenfunktion und die Lebensqualität nach 24 Wochen ermöglichen. Die zusätzliche Beobachtungszeit von weiteren

28 Wochen wurde geplant, um die Arzneimittelsicherheit über ein volles Behandlungsjahr bewerten zu können und auch Daten zu COPD-Exazerbationen über ein vollständiges Kalenderjahr zu gewinnen.

Entsprechend der Empfehlung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA wurden die Ergebnisse für die Nutzenbewertung getrennt nach zwei Teilpopulationen dargestellt, die in den Zulassungsstudien so nicht präspezifiziert waren und aus der Studienpopulation post hoc selektiert wurden. Eine Analyse der Daten von Patienten, die leitlinienkonform behandelt worden sind, war für die Teilpopulation 1 vollständig möglich, und auch nur dort.

In welchen Punkten sehen wir den Zusatznutzen? In der Teilpopulation 1 ergab sich nach 24 Wochen im Vergleich zu Tiotropium in der Monotherapie eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem im Indikationsgebiet anerkannten Messinstrument SGRQ, St. George's Respiratory Questionnaire. Weiterhin zeigten sich über die komplette Studiendauer eine relevante Vermeidung von Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie eine Reduktion des Bedarfs an Notfallmedikation.

Auf den Aspekt, den Sie auch schon angesprochen haben, Herr Vorsitzender, 24 Wochen gegenüber 52 Wochen, wird Herr Disse näher eingehen, bevor ich mit den letzten Punkten, die aus unserer Sicht relevant sind, abschließen würde.

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

**Herr Dr. Dr. Disse (Boehringer):** Wir waren schon erstaunt, zu sehen, dass das IQWiG seine Bewertung auf die 52-Wochen-Daten begrenzt. Uns ist bekannt, dass der G-BA 24 Wochen als eine Mindestdauer für Langzeiteffekte definiert hat. 24 Wochen waren auch die Grundlage für die Bewertung anderer LABA/LAMA-Kombinationen. Die Selektion von 24 Wochen als primärer Studienendpunkt für den SGRQ, St. George's Respiratory Questionnaire, aber auch für das Atemnotinstrument TDI und für Lungenfunktion geschah aus sehr guten Gründen in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden weltweit. Deswegen war dies als ein confirmatorischer primärer Endpunkt definiert oder als Key-secondary für das Dyspnoe-, für das Atemnotinstrument. Entsprechend haben die Zulassungsbehörden diese Daten akzeptiert. Sie haben Eingang in die Fachinformation gefunden.

Die Gründe: Mit der Dauer einer Studie nimmt die Variabilität zwangsläufig zu. Das muss man in der Power oder im Design berücksichtigen. Studienabbrüche sind der Grund, Bias-Faktoren, die hineinkommen, zum Beispiel der Einfluss von Notfallmedikation, was in diesem konkreten Beispiel sichtbar ist, aber auch veränderte Lebensumstände der Patienten beeinflussen so etwas wie den SGRQ stark, hingegen objektive Parameter wie die Lungenfunktion kaum. Deswegen sind wir der Meinung, dass die 24-Wochen-Daten als confirmatorischer präspezifizierter Endpunkt das Hauptgewicht tragen sollten. Hier ist eine positive signifikante Verbesserung der T/O-Kombinations-behandelten Patienten gegenüber Tiotropium abzuleiten. In dieser Gruppe bleibt auch der Score über die Zeit bis 52 Wochen weitgehend unverändert. Er zeigt eine minimale Zunahme, das heißt eine ganz kleine Verschlechterung, was typisch für den Verlauf der Erkrankung ist. Ein bisschen atypisch verhält sich die Vergleichsgruppe mit Tiotropium, die eine Verbesserung zeigt. Das haben wir früher nie gesehen. Ich interpretiere das eher als Variabilität. Vielleicht ist es der Einfluss der Bedarfsnotfallmedikation, die gerade im Tiotropiumarm mehr genommen wurde. Das führt dazu, dass die Signifikanz bei 52 Wochen verloren geht, aber das Signal ist eigentlich nicht wirklich verändert. Von daher sehen wir Grund, die 24 Wochen wie präspezifiziert zum Ausgangspunkt einer Analyse zu machen.

**Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer):** Für die Teilpopulation 2 war aufgrund des Bezugszeitraums der Betrachtung der Exazerbationshäufigkeit anhand der Studiendaten nicht feststellbar, ob die ICS-Therapie leitlinienkonform initiiert wurde. Für diese Teilpopulation konnte daher auch kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Die vorliegende Dossierbewertung des IQWiG hat uns schon überrascht. Wie in unserer Stellungnahme dargelegt, sehen wir insbesondere die Abweichung hinsichtlich der Bewertungskriterien im Vergleich zu den bereits vom G-BA entschiedenen LABA/LAMA-Wirkstoffkombinationen kritisch und weisen explizit auf vergleichbare Bewertungs- und Entscheidungskriterien bei Verfahren derselben Wirkstoffklasse hin.

Für das Verfahren als Ganzes sind aus unserer Sicht fünf Punkte sehr relevant. Da wäre erstens, dass die 24-Wochen-Daten zu Tiotropium/Olodaterol relevant für die Bewertung des Verfahrens sind, zweitens, dass die Betrachtung der moderaten und schweren Exazerbationen getrennt erfolgen sollte unter Einbeziehung der Anzahl der Exazerbationen. Da wäre drittens die Endpunktkategorie Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Diese ist den schwerwiegenden Symptomen zuzuordnen. Der vierte Punkt wäre, schon mehrfach erwähnt, dass der Vergleich zu Olodaterol bei der Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen ist und Olodaterol neben Formoterol und Salmeterol auch eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist. Der letzte Punkt ist eben, dass die Teilpopulation 2 nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden kann.

In der heutigen Anhörung möchten wir uns vor dem Hintergrund der zur Verfügung stehenden Zeit neben den von Ihnen angemerkten Punkten, Herr Professor Hecken, vor allen Dingen auf die beiden folgenden Aspekte fokussieren: die 24-Wochen-Daten und den Vergleich gegen Olodaterol.

Zum Abschluss möchte ich zusammenfassend erwähnen, dass wir einen Zusatznutzen für die gesamte Teilpopulation 1 sehen, der sich darin zeigt, dass es zu einer Verbesserung der COPD-Symptomatik und der Lebensqualität sowie auch zu einem geringeren Verbrauch oder Bedarf an Notfallmedikation und auch zu weniger Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen kommt, dies sowohl im Vergleich zu Tiotropium als auch im Vergleich zu Olodaterol. – Das vielleicht an dieser Stelle zu Beginn aus Sicht von Boehringer Ingelheim. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Pfannkuche. – Ich stelle für das Protokoll fest, dass um 14.09 Uhr Herr Professor Vogelmeier und Herr Dr. Kardos eingetroffen sind. Sie sind gerade noch rechtzeitig, damit die erste Frage an Sie gerichtet werden kann. Sie kennen ja das Verfahren. Insofern ist Ihnen durch die Einleitung, die hier gegeben worden ist, nicht viel entgangen. Damit will ich die Einleitung nicht entwerten; was Sie vorgetragen haben, war zu erwarten.

Mich würde interessieren: Wir haben jetzt 24 versus 52 Wochen als Thema angesprochen. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme zum einen, dass die Leitlinien nicht aktuell seien, sie würden zurzeit überarbeitet. Die Auswertung der Studie sollte auf der Basis der 24 statt der 52 Wochen erfolgen. Dann sagen Sie – auch ein wesentlicher Punkt –, dass ICS für die gewählte Teilpopulation 2 nicht immer geeignet sei, daher die Unterteilung der Population für Sie als nicht sinnvoll erscheine. Sie betrachten es als klinisch nicht plausibel, dass die Kombination LABA/LAMA plus ICS geringer wirksam sein sollte als LAMA plus ICS. Dann sagen Sie, die leichten Exazerbationen sollten auch betrachtet werden, selbst wenn sich hieraus keine Änderung in der Therapie ergebe. Das sind wesentliche Punkte, die hier diskutiert werden müssen, vielleicht noch der Punkt, dass die Post-hoc-Subgruppenanalyse nach Ihrer Auffassung nur auf einer kleinen Patientenzahl basiere und hieraus keine ausreichende statistische Basis resultieren könne. Mir wäre sehr daran gelegen, weil das die Punkte sind – Herr Pfannkuche, Sie korrigieren mich, wenn es falsch ist –, die vom pharmazeutischen Unternehmer

maßgeblich in den Vordergrund gerückt wurden. Wenn wir vielleicht Ihre Sicht der Dinge dazu hören könnten. Dann würden wir ein paar Fragen aus dem Auditorium dazu stellen. Wer von Ihnen möchte sprechen? – Herr Vogelmeier.

**Herr Prof. Dr. Vogelmeier (Deutsche Atemwegsliga und DGP):** Herr Professor Hecken, entschuldigen Sie, dass wir zu spät gekommen sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Kein Problem, Sie sind gerade rechtzeitig da.

**Herr Prof. Dr. Vogelmeier (Deutsche Atemwegsliga und DGP):** Wir sind zwei Stunden in Frankfurt auf dem Flugfeld gestanden, unverrichteter Dinge. – Wir glauben, dass der 24-Wochen-Punkt sehr valide ist, weil es zum einen um das Problem geht, dass man alle Substanzen mit der gleichen Messlatte prüfen sollte. Früher, wenn wir das richtig gesehen haben, sind bei anderen Evaluationen die 24-Wochen-Daten verwendet worden. Wenn eine Studie auf 24 Wochen gepowert ist und aus anderen Gründen ein Jahr fortgesetzt wird, dann ist natürlich die Frage, inwieweit die Daten noch zuverlässig sind. Da gibt es Effekte wie Differential Dropout usw., die Sie alle gut kennen, die immer wieder Probleme machen können. Damit wird die Zuverlässigkeit der Daten deutlich eingeschränkt. Dann kommt noch hinzu, dass die COPD, wie wir es im Dokument geschrieben haben, typischerweise eine chronisch fortschreitende Erkrankung ist, sodass sich Therapieeffekte über die Zeit abschwächen können. Man müsste gerade dann erwarten, dass man die gleiche Messlatte für alle Substanzen anlegt, die man prüft.

Noch ein Wort zu den Exazerbationen, weil das ein ganz gewichtiger Punkt in der Analyse von Medikamenten geworden ist. Wir glauben, dass man moderate und schwere Exazerbationen getrennt betrachten sollte. Die leichten sind eine andere Nummer, aber moderate und schwere sollte man in jedem Fall getrennt betrachten. Sie haben hier nur schwere Exazerbationen gewürdigt. Moderate Exazerbationen sind aus unserer Sicht klinisch viel sicherer zu identifizieren. Ob ein Patient ins Krankenhaus geht oder nicht – das hört sich für Sie vielleicht seltsam an –, ist typischerweise nicht von Bedingungen des Patienten abhängig, sondern hat sehr viel mit infrastrukturellen Bedingungen zu tun. Deswegen sehen Sie in verschiedenen Ländern extrem unterschiedliche Effekte. In manchen Ländern müssen Sie nahezu tot sein, um in ein Krankenhaus zu kommen. Ein klassisches Beispiel ist Großbritannien. In anderen Ländern ist es sehr viel leichter, Zugang zu einer Klinik zu finden, beim gleichen Befinden des Patienten. Somit reflektiert der Begriff „schwere Exazerbation“ letztlich nicht das, was er reflektieren sollte, wohingegen eine Therapieintervention mit Antibiotika oder Steroiden eine klassischerweise nachvollziehbare Entscheidung auf der Basis der Situation des Patienten begründet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Vogelmeier. Vielleicht können Sie noch etwas zur Unterteilung der Population sagen. – Das macht Herr Dr. Kardos.

**Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga und DGP):** Guten Tag! Vielen Dank für Ihre Geduld. – Wir haben die ganze Geschichte weniger aus statistischer denn aus klinischer Sicht betrachtet. Es ist uns Klinikern bekannt, dass, je kleiner eine Population und je kleiner eine Subpopulation ist, die zur Analyse herangezogen wird, man umso weniger signifikante Ergebnisse wird finden können, die man im Voraus in dieser Weise gar nicht berechnet und nicht erwartet hat.

Die ganze Grundlage – das ist das, was mich als praktizierenden Arzt am meisten stört –, die Sie erwähnt haben, wo die Bewertung passiert, das ist leider Gottes veraltet. Ich sehe schon die Notwendigkeit, dass das IQWiG und auch Sie irgendwelche Grundlagen heranziehen müssen, um zu bewer-

ten. Aber andererseits wissen wir, wenn diese Bewertung in Kraft tritt und irgendwelche Konsequenzen nach sich ziehen wird, wird die Wissenschaft, was heute schon der Fall ist, einen großen Schritt voraus sein. Wir wissen, dass die Unterscheidung Kortison ja/nein, die getroffen wurde, nicht mehr relevant sein wird. Man sollte nicht mehr aufgrund dieser Unterscheidung die Verordnungen treffen.

Das ist wahrscheinlich der entscheidende Punkt. Ich wollte aus meiner Sicht noch sagen, dass wir wissen, dass COPD eine progrediente Erkrankung ist. Wir haben eine Metaanalyse von Cochrane, wo gezeigt wird, dass die Unterschiede zwischen verschiedenen Behandlungsformen mit der Zeit nachlassen und schwächer werden. Das ist natürlich auch hier mit ein Effekt. Ob das ein rein statistischer Effekt ist mit Dropouts usw. oder ob das ein Effekt ist, der der Progredienz dieser Erkrankung geschuldet ist – sie tritt nicht bei jedem Patienten auf, ist aber die Regel –, ist fraglich. Wir würden ungerechtfertigte Unterschiede machen, wenn es einerseits LABA/LAMA-Präparate gibt, die aufgrund einer Wirkung von sechs Monaten beurteilt werden, und andere, die aufgrund einer Wirkung von zwölf Monaten beurteilt werden.

Uns hätten die Daten zur Lebensqualität sehr interessiert, die hier nicht herangezogen werden konnten. Vielleicht kann man das noch nachholen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Fragen? – Bitte schön, Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Wenzel-Seifert:** Habe ich Sie richtig verstanden, dass man mit dem Medikament selbst keinen Einfluss auf das Fortschreiten der COPD hat? Das wäre auch denkbar.

**Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga und DGP):** Das ist der Fall. Das ist eine lange Geschichte. Das wussten wir schon vor 10 oder 15 Jahren. Man hat es mit inhalativen Kortikosteroiden versucht. Dann hat man mit Kombinationstherapien versucht, den Abfall von FEV1 zu bremsen. Die Progression zu bremsen, ist bislang mit Ausnahme der Raucherentwöhnung nicht gelungen.

**Herr Prof. Dr. Vogelmeier (Deutsche Atemwegsliga und DGP):** Was wir können, ist: Wir können Symptome günstig beeinflussen und natürlich auch zukünftiges Risiko minimieren, indem wir Exazerbationen reduzieren. Es soll nicht so rüberkommen, als wenn hier ein therapeutischer Nihilismus angezeigt wäre.

**Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga und DGP):** Wir geben ja diese Therapie zu dem Zweck, um symptomatisch eine Besserung zu erzielen und das Risiko einer Exazerbation zu mindern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Danke für die Klarstellung, Herr Professor Vogelmeier. Sonst hätte ich gesagt, wir beenden die Nutzenbewertung an dieser Stelle, weil wir es in der Tat möglicherweise mit therapeutischem Nihilismus zu tun hätten. – Herr Vervölgyi, bitte schön.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte kurz auf den Unterschied zwischen 24 und 52 Wochen und die Tatsache eingehen, dass man den gleichen Bewertungsmaßstab ansetzen sollte. Es ist keinesfalls so, dass wir in vergangenen Bewertungen immer nur die 24-Wochen-Daten herangezogen haben. Wir haben die Daten herangezogen, die für die Bewertung zur Verfügung standen. Für die Bewertung von Aclidinium/Formoterol beispielsweise lag eine 52-Wochen-Studie vor. Da haben wir uns selbstverständlich die Daten zu den 52 Wochen angeschaut.

Wir befinden uns hier in einer Dauertherapie. Aus unserer Sicht ist eigentlich – es sei denn, es sprächen Gründe dagegen, sei es, das Verzerrungspotenzial ist höher oder was auch immer der Grund sein kann – besser, die Daten aus der längeren Behandlung zu betrachten. In diesem Fall war es so.



Sie haben den Differential Dropout erwähnt. Das lag in der vorliegenden Situation einfach nicht vor. Aus unserer Sicht gab es keinen Grund, die 52-Wochen-Daten nicht zu betrachten. Deswegen finde ich es in der Situation der Dauerbehandlung richtig, einen möglichst langen Zeitraum abzudecken.

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

**Herr Dr. Dr. Disse (Boehringer):** Ich möchte darauf zurückkommen: Die erwähnten Faktoren beeinträchtigen die Aussagekraft der 52-Wochen-Daten. Wir sagen nicht, dass man sie nicht betrachten sollte. Wir betrachten in dem Sinne: Der präspezifizierte primäre Endpunkt ist das, was die Studie observiert hat. Das sollte die primäre Betrachtung sein. Dann betrachtet man 52-Wochen-Daten, ob sie zum Beispiel den Trend brechen, ob sie in dieselbe Richtung gehen. Das, finden wir, ist für die Gruppe mit der Kombination T/O durchaus der Fall. Es ist aber vielleicht überzogen, wenn man erwartet, dass alle diese Endpunkte – 24 Wochen, 52 Wochen – jedes Mal signifikant positiv werden. Wir haben versucht, das in eine Synthese zu bringen. Das war nachgereicht. Es ist eine Analyse der Fläche unter der Kurve. Das heißt: Ist die Response eines Patienten über die gesamte Zeit, ist also die Fläche unter der Kurve vier Punkte positiv, ist er also ein Responder? Wenn man diese Analyse heranzieht, kommt ein signifikanter Vorteil für die Kombination heraus.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Disse. – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Zwei Punkte dazu. Es macht sicherlich Sinn, den kompletten Behandlungszeitraum zu betrachten. Sie haben in der Stellungnahme die Auswertung der Fläche unter der Kurve nachgereicht. Im Dossier lag auch schon eine Auswertung vor, die den kompletten Zeitraum berücksichtigt hat, nämlich die MMRM-Analyse. Da geht auch jeder Zeitpunkt für jeden Patienten ein. Da zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Von daher würde mich interessieren, wie Sie das interpretieren.

Das andere, was ich dazu noch sagen möchte, ist: Der Endpunkt, um den es hier geht, ist zu Woche 12, 24, und 52 erhoben worden. Das heißt, hier liegt ein Missverhältnis vor. Der erste Zeitraum der Studie wird deutlich überrepräsentiert im Vergleich zum anderen. Wie würden Sie das denn angehen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Wieder Herr Dr. Disse, bitte.

**Herr Dr. Dr. Disse (Boehringer):** Das wäre jetzt mehr eine Frage für unseren Statistiker, der leider nicht kommen konnte. Nach medizinischer Interpretation werden in einer Analyse der Fläche unter der Kurve 12 Wochen eigentlich wenig bewertet, 24 Wochen werden gewichtet stärker bewertet, 52 Wochen etwas weniger. Das wäre die Interpretation. Das reflektiert sowohl die Selektion des präspezifizierten Endpunktes, es ist aber auch die zentrale Stelle in der Studie. Die 24 Wochen halten wir für einen wirklich gelungenen Kompromiss in der Aussage. Es sind Langzeitdaten. Es gibt aus den Mechanismen der beiden Substanzen keinerlei Hinweis auf einen Wirkverlust über längere Zeiträume. Es sind also Langzeitdaten, und die Präzision der Daten hat noch wenig gelitten. Von daher ist eine hauptsächliche Einstufung der 24 Wochen aus medizinischer Sicht sehr zu wünschen.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe eine kurze Nachfrage, weil Sie das in Ihrer Stellungnahme nicht ausreichend beschrieben haben. Können Sie genau erläutern, wie Sie die Analyse der Fläche unter der Kurve durchgeführt haben? Wie ist ein Patient als Responder in die Analyse eingegangen? Wenn ich

das richtig verstanden habe, steht in der Stellungnahme folgendes: Jeder Zeitraum wird genommen. Wenn der Patient im Mittel über vier Punkte Verbesserung hat, also über diese drei Zeitpunkte, dann ist er ein Responder. Dann frage ich mich, wie die 12 Wochen gewichtet werden, wenn ein Mittelwert über drei Zeitpunkte gebildet wird.

**Herr Dr. Dr. Disse (Boehringer):** Jetzt muss leider ich für einen Statistiker sprechen; der bin ich nicht. Mein Verständnis war so: Es ist eine Linie gezogen worden vom Basiswert bei Einschluss in die Studie über die 12, die 24 und 52 Wochen. Dann bekomme ich eine Fläche unter dieser Kurve. Die ist genommen worden, und es ist geschaut worden, ob die vier Punkte erreicht werden. Das heißt, die 12 Wochen tragen nicht so wirklich viel bei, weil sie das Auseinandergehen der Kurven vom Basiswert, der adjustiert identisch ist, beinhalten. Die 12 Wochen sind also nicht so besonders viel bewertet. Die 24 Wochen tragen durch ihren Anteil von 12 bis 24 Wochen und von 24 bis 52 Wochen bei und die 52 Wochen mit dem Flächenanteil von 24 bis 52 Wochen. Deswegen würde ich es für den Nichtstatistiker – so habe ich es verstanden – als eine Art gewichteten Mittelwert bezeichnen, der aber durchaus ein gutes Maß für die gesamte Studiendauer ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Plausibel, Herr Vervölgyi? – Ich kann es mir nicht so richtig vorstellen. – Weitere Fragen, bitte. – Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Wenzel-Seifert:** Noch einmal zu den 24-Wochen-Daten. In Ihrer Stellungnahme, Herr Pfannkuche, hatten Sie angeführt, Sie hätten Vorteile bei der Lebensqualität, bei der Vermeidung von Therapieabbrüchen und Notfallmedikation. Im späteren Verlauf kam die Symptomatik hinzu. Daran kann ich mich nicht so richtig erinnern. Könnten Sie vielleicht erläutern, dass es da auch Vorteile bei den 24 Wochen gab?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Pfannkuche.

**Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer):** Wenn ich das interpretieren soll: Diese Symptomatik bezieht sich auf das Dyspnoe-Instrument TDI, und das war nach 24 Wochen signifikant verbessert.

(Frau Wenzel-Seifert: Für die gesamte Population?)

– In der gesamten Studienpopulation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Wenzel-Seifert:** Ich kann mich nicht daran erinnern. Aber dann schauen wir nach.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe es auch nicht gesehen. – Weitere Fragen? – Bitte schön, Herr Pfannkuche.

**Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer):** Ich ergänze das vielleicht. Das kommt aus dem ergänzenden Vergleich Tiotropium/Olodaterol gegenüber Olodaterol. Dort sehen wir bei den TDI-Respondern für die gesamte Teilpopulation 1 zu Woche 24 eine statistisch signifikante Verbesserung mit einem Punktschätzer von 1,14 und den dazugehörigen Konfidenzintervallgrenzen von 1,01 beziehungsweise 1,29.

(Frau Wenzel-Seifert: Okay, das beantwortet meine Frage!)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Weitere Fragen? – GKV? – Keine. PatV? – Keine. – Herr Nell.

**Herr Dr. Nell:** Im EPAR hatte ich gelesen, dass für das Risiko schwerer Exazerbationen in beiden Studien von einer Inkonsistenz gesprochen wird. Können Sie dazu noch etwas sagen? Dann habe ich ebenfalls im EPAR gelesen, dass es eine höhere Inzidenz bei der Kombinationsbehandlung für die Pneumonie gibt. Vielleicht könnten Sie mir dazu noch eine Auskunft geben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Kögler.

**Herr Dr. Kögler (Boehringer):** Zum Thema Pneumonie kann ich gerne antworten. Es gab keine signifikanten Unterschiede, was die Häufigkeit von Pneumonien als unerwünschte Ereignisse angeht. Es mag eine geringere numerische Häufung gewesen sein, aber es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede. Es gab unter der Kombinationstherapie ein paar mehr unerwünschte Ereignisse im Sinne Infektion der oberen Atemwege. Das überrascht einen nicht, denn Exazerbationen, die verhindert werden, entstehen oft aus Infekten der oberen Atemwege, die eine Stufe tiefer das Bronchialsystem befallen und sich zu einer Exazerbation auswachsen können. Eine Verhinderung von Exazerbationen bedeutet dann oft, dass der Zustand auf die oberen Atemwege limitiert bleibt. So kann eine Abnahme bei den moderaten Exazerbationen mit einem leichten Anstieg bei den Infekten der oberen Atemwege einhergehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht den ersten Frageteil? – Herr Kögler.

**Herr Dr. Kögler (Boehringer):** Könnten Sie den ersten Teil bitte wiederholen?

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

**Herr Dr. Nell:** Im EPAR stand, dass das Risiko schwerer Exazerbationen in den beiden Studien nicht konsistent war.

**Herr Dr. Kögler (Boehringer):** Auf welche Teilpopulation bezieht sich das in diesem Fall?

(Herr Dr. Nell: Das müsste ich nachschauen!)

Die schweren Exazerbationen sind insgesamt sehr seltene Ereignisse. Die Studien waren nicht darauf gepowert, Unterschiede bei den Exazerbationen zu zeigen. Wir haben eine gewisse Heterogenität des Erkrankungsbildes. Das erfordert, dass für aussagefähige Daten zu Exazerbationen erheblich größere Studienpopulationen eingeschlossen werden müssen. Eine solche Studie läuft derzeit, die sogenannte DYNAGITO-Studie, die speziell zu dem Zweck aufgesetzt worden ist, den Effekt von Tiotropium und Olodaterol vs. Tiotropium auf Exazerbationen zu zeigen. Das war im Rahmen der Zulassungsstudien der Phase III, TONADO 1 und TONADO 2, mit den primären Endpunkten Lungenfunktion und Lebensqualität nicht möglich. Das zeigt aber, dass die Heterogenität bei Exazerbationsereignissen auch zufällig sein kann. Die würde sich durch eine größere Studienpopulation irgendwann ausmitteln.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Kardos, dazu.

**Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga und DGP):** Es fällt mir nicht sehr schwer, zu erklären. Das IQWiG hat ja darauf hingewiesen, dass zwischen den zwei Studien TONADO 1 und TONADO 2 zwar keine Unterschiede beim Einschlusskriterium usw. zu finden sind, aber wohl geografische Unterschiede im Hinblick auf die Rekrutierung. Wie Professor Vogelmeier gerade ausgeführt hat, ist die Frage der schweren Exazerbationen, zu Deutsch: ob ein Patient stationär eingewiesen wird oder nicht, wirklich länderspezifisch. Ich weigere mich, zu glauben, dass ein Däne eher exazerbiert als ein

Engländer oder ein Spanier. Aber ich glaube schon, dass die stationäre Einweisung – das ist definitionsgemäß eine schwere Exazerbation – davon abhängt, in welchem Gesundheitssystem der Betroffene lebt.

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

**Herr Dr. Köhler:** Inwieweit erklären Sie sich Unterschiede in der Lebensqualität zwischen Männern und Frauen?

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

**Herr Dr. Kögler (Boehringer):** Wir haben uns das natürlich intensiv angeschaut. Grundsätzlich würden wir, wenn wir die Wirkmechanismen der beiden Einzelsubstanzen anschauen, keine biologische Rationale sehen, dass Männer und Frauen im Hinblick auf die Bronchodilatation unterschiedlich ansprechen sollten. Wenn man sich die Studienergebnisse zu den Lungenfunktionsendpunkten anschaut, findet sich zu keinem einzelnen Zeitpunkt ein Hinweis darauf, dass das Geschlecht des Patienten eine relevante Effektmodifikation darstellt. Zum Zeitpunkt 24 Wochen, wo die primäre präspezifizierte Analyse war, profitieren Männer und Frauen gleichermaßen im Hinblick auf den Anteil SGRQ-Responder von der Kombinationstherapie gegenüber Tiotropium. Dass nach 52 Wochen die Daten mit einer gewissen Unschärfe behaftet sind, hat Herr Disse zu Anfang erläutert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Wenzel-Seifert:** Bei der Teilpopulation 1 handelt es sich um mehrere Schweregrade, II bis IV insgesamt. Haben Sie Daten, ob sich die Teilpopulationen der Männer und Frauen diesbezüglich homogen zusammensetzen?

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

**Herr Dr. Kögler (Boehringer):** Bezüglich der Schweregrade, auch bezüglich der mittleren Einschränkung der Lungenfunktion für die Teilpopulation 1 war das vergleichbar. Es gibt Untersuchungen, die publiziert worden sind, die darauf hindeuten, dass Frauen für einen gegebenen objektivierbaren Schweregrad der Erkrankung tendenziell schlechtere Symptome und Lebensqualitätswerte angeben. Plausible Hypothesen dazu sind noch nicht wirklich untersucht worden. Wenn man spekulieren möchte: Es gibt bei Frauen einen deutlich höheren Anteil der Komorbidität Depression. Er liegt bei der COPD bei Frauen um den Faktor 2 bis 4 höher als bei Männern. Das könnte dazu führen, dass Symptome pessimistischer bewertet werden. Aber ich würde dazu gern die Position der Fachgesellschaften hören, ob aus der täglichen Erfahrung im Umgang mit männlichen und weiblichen Patienten zusätzliche Aspekte auf den Tisch kommen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Das ist eine völlig neue Erkenntnis, weil ich gemeinhin davon ausgegangen bin, dass Männer eher leiden als Frauen. – Herr Professor Vogelmeier, Sie können uns jetzt aufklären.

**Herr Prof. Dr. Vogelmeier (Deutsche Atemwegsliga und DGP):** Das ist jetzt wirklich sehr klinisch. Das hat nichts mit irgendwelchen wissenschaftlichen Daten zu tun. Der Eindruck ist, dass Frauen mit der Erkrankung mehr kämpfen als Männer und versuchen, ein gewisses Leistungsniveau aufrechtzuerhalten, wohingegen sich Männer gerne in die Situation ergeben, also sozusagen still leiden. Das ist die klinische Erfahrung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann sind wir wieder da, worauf auch mein Mikrozensus eingestellt war – Herr Dr. Kardos, bitte.

**Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga und DGP):** Es ist in Studien nachgewiesen und bekannt, dass der Verlauf der COPD bei Frauen schwerwiegender ist, dass die Progression schneller ist als bei Männern. Ich kann mir vorstellen, dass es durch eine so intensive Behandlung wie die duale Bronchodilatation oder eine Trippeltherapie etwas mehr Raum für Verbesserung bei Frauen gibt. Das ist eine Theorie, im Augenblick geboren, aber sie basiert auf der Tatsache, dass Frauen schwerer an COPD leiden als Männer.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert hinterfragt die im Augenblick geborene Theorie, die wir, wenn sie bestätigt wird, vor Weihnachten noch veröffentlichen können. Bitte schön, Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Wenzel-Seifert:** Ich bin doch ein bisschen erstaunt, dass Sie uns eine Plausibilität für die Daten erläutern. Ich hätte eher gedacht, Sie würden uns Argumente liefern, dass es vielleicht nicht so ist. Meine Frage zielte eigentlich mehr in die Richtung, ob statistisch gesehen die Schweregrade in den beiden Teilpopulationen Männer und Frauen, also in Ihrer Studienpopulation, gleichverteilt sind, prozentual gleich viele Patienten im Stadium II, III oder IV sind. Das war eigentlich die Frage. Ich weiß nicht, ob Sie die direkt beantwortet haben. Das habe ich nicht ganz mitbekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich hatte es so verstanden, dass Herr Kögler gesagt hat, die waren ausgeglichen. – Aber bitte, nächste Chance.

**Herr Dr. Kögler (Boehringer):** Ich kann auf zwei weitere Studien verweisen. Die sind nicht bewertungsrelevant gewesen, weil sie nur 12 Wochen Dauer hatten, die OTEMTO-Studien, die speziell zu dem Zweck durchgeführt worden sind, über 12 Wochen den Effekt auf die Lebensqualität anzuschauen. Wir haben denselben Vergleich, Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, dabei aber auch einen Vergleich gegenüber Placebo. Der war in der 12-Wochen-Studie unter Ausschluss von Patienten mit dem Schweregrad IV ethisch zu rechtfertigen. Mit einer Einjahresstudie unter Einschluss von Patienten mit Schweregrad IV ist es problematisch, den Placebovergleich mitzufahren. In dieser Studie zeigen sich keinerlei Hinweise auf eine geschlechtsabhängige Modifikation des Effekts auf die Lebensqualität. Beide Geschlechter zeigen ebenso deutlich wie in den TONADO-Studien nach 24 Wochen einen Effekt der Kombination gegenüber der Einzelsubstanz Tiotropium.

Aufgrund der Tatsache, dass keine Patienten mit Schweregrad IV eingeschlossen waren, haben wir von vornherein schon eine homogenere Aufteilung der Patienten auf die Schweregrade.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe eine Frage zu den verschiedenen Schweregraden und Exazerbationen und welche separat betrachtet werden sollen. Herr Kardos, Sie hatten gesagt, dass bei den schweren Exazerbationen die Schwelle für die Krankenhauseinweisung länderspezifisch unterschiedlich ist. Bei den moderaten Exazerbationen ist es so, dass Patienten eine medikamentöse Therapie bekommen. Kann man davon ausgehen, dass das über die verschiedenen Studienzentren und Studienländer homogen ist? Denn auch die Gabe von Medikamenten kann von irgendwelchen Faktoren abhängen, die der Patient selber gar nicht steuern kann.

Eine andere Frage. Betrachtet man moderate und schwere Exazerbationen gemeinsam und schwere separat – das ist das eine –, oder betrachtet man moderate einzeln und schwere einzeln? Da wäre

meine Frage, was den Patienten interessieren würde. Wenn man tatsächlich moderate Exazerbationen separat betrachtet und schwere separat betrachtet, dann kann man vielleicht zu dem Patienten mit einer moderaten Exazerbation sagen: Für Sie ist die Wahrscheinlichkeit, eine moderate Exazerbation zu vermeiden, bei dieser Therapie höher, aber ob Sie insgesamt Exazerbationen vermeiden können, kann ich Ihnen nicht sagen. – Wenn man die beiden aber zusammen betrachten würde, könnte man dem Patienten ein Bild darüber geben, ob insgesamt Exazerbationen vermieden werden oder nicht. Das ist die Rationale dahinter, warum wir in der Bewertung gesagt haben: Wir betrachten die moderaten und schweren Exazerbationen gemeinsam. Könnten Sie dazu vielleicht noch irgendwas sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Kardos, bitte.

**Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga und DGP):** Aus meiner Sicht: Natürlich wird es in den entwickelten westlichen Ländern auch spezifische Unterschiede bei den moderaten Exazerbationen geben. Aber ich gehe schon davon aus, dass dieser Unterschied viel kleiner sein wird, dass es viel homogener ist als bei den schweren Exazerbationen, wo das wirklich sehr länderspezifisch ist. Das ist bekannt und berücksichtigt. Schwere Exazerbationen zu verhindern, das ist wahrscheinlich das, was in den pharmakologischen Studien bislang nur für eine Substanz gelungen ist. Ein schwieriges Problem ist: Dazu müsste man eine nationale Studie zum Beispiel in Deutschland durchführen, wo man ein bisschen mehr Kontrolle über die Schwelle der stationären Einweisung hat. Eine Betrachtung gemeinsam von mittelschweren und schweren Exazerbationen mag gerechtfertigt sein. Ich gehe davon aus, wenn ein Patient zum Arzt geht, weil es ihm schlecht geht, dann muss irgendetwas getan werden. Dann wird ein Medikament verordnet, oder er wird eingewiesen. Das ist sicherlich eine klinisch relevante Verschlechterung seines Zustandes. Das kann man zusammen betrachten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend dazu, Herr Professor Vogelmeier.

**Herr Prof. Dr. Vogelmeier (Deutsche Atemwegsliga und DGP):** Ich wollte noch einen Punkt aufführen. Ich glaube, beide Möglichkeiten bestehen. Man kann es auf beide Weise machen, die Sie angesprochen haben, entweder getrennt betrachten oder zusammen. Was aber meines Erachtens gegeben sein müsste, ist, dass man, egal welche Substanz man evaluiert, immer die gleiche Art von Evaluation macht. Ich glaube, in der Vergangenheit ist das vom IQWiG immer getrennt betrachtet worden. Dann sollte man es meines Erachtens auch so fortführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kögler, ergänzend.

**Herr Dr. Kögler (Boehringer):** Das wäre derselbe Punkt gewesen, den Herr Professor Vogelmeier gerade gemacht hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Dr. Rasch.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Ich schließe mich dem an. Das IQWiG hat in den beiden vergangenen Nutzenbewertungsverfahren A15-06, A14-22 beide Operationalisierungen, moderat und schwer, als relevant bezeichnet und extra ausgewertet und hat eher darauf verwiesen, dass eine gemeinsame Betrachtung beider Operationalisierungen nicht sinnvoll ist.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Herr Rasch, wenn Ihre Beobachtung weiter in die Vergangenheit gehen würde, würden Sie auch sehen, dass wir es schon andersherum gemacht haben, zum Beispiel bei der Bewertung von Tiotropium. Ich glaube tatsächlich, dass es für den Patienten sinnvoller ist, beides zu betrachten. – Ich habe den Faden verloren. Vielleicht kommt er wieder.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir sind guter Hoffnung, vorweihnachtlich. – Herr Dr. Kardos überbrückt die Zeit, bis der Faden wieder da ist.

**Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga und DGP):** Schwere Exazerbationen völlig getrennt zu betrachten, ist sicherlich eine rein finanzielle Angelegenheit. Denn in dem Moment, wo der Patient seinen Fuß über die Schwelle des Krankenhauses hebt, wird es zu unverhältnismäßig hohen Kosten kommen. Das ist mehr eine gesundheitsökonomische Angelegenheit denn eine rein wissenschaftliche.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Vervölgyi, der Faden ist wieder da?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Der Faden ist wieder da, ja. – In der Regel war es in den letzten Dossierbewertungen so, dass der Anteil der moderaten Exazerbationen weitaus höher war als der der schweren. Von daher gab es in keinem Fall, auch wenn man das so oder so betrachtet, relevante Unterschiede. Das muss man auch dazusagen, einfach um das zu relativieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – Keine mehr. – Herr Rasch, bitte. Ja, machen Sie, wir haben Zeit. Wir sind heute gut im Plan.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Hinsichtlich der Empfehlung des IQWiG zu der zweiten Teilpopulation gibt es unsererseits eine Anmerkung, die wir hier formal vorbringen müssen. Das haben wir schon einmal gemacht. Wir gehen hier davon aus, dass die Empfehlung „geringerer Nutzen“ nicht konsistent ist zu den Inhalten der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, in der steht, wenn der Komparator der Zulassungsstudie identisch ist mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dann ist die Nichtunterlegenheit erwiesen. – Das sei hier noch einmal vorgebracht. Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diesen erneuten Hinweis, den Sie an anderen Stellen auch schon gegeben haben. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

**Frau Wenzel-Seifert:** Vielleicht können wir trotzdem noch ein paar Worte zu der Teilpopulation 2 und den drei verschiedenen Einteilungen sagen, mit denen wir hier konfrontiert sind, einmal nach GOLD, einmal ist nur eine Exazerbation gewählt worden, dann zwei. Es sind sehr inkonsistente Ergebnisse. Vielleicht können Sie uns da etwas Erhellung bringen, wie Sie das betrachtet sehen möchten.

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

**Herr Dr. Kögler (Boehringer):** Die nationale Versorgungsleitlinie, auf der die ursprüngliche Einteilung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss beruhte, ist inzwischen obsolet. Sie ist auch über die Homepage nicht mehr aufrufbar. Das heißt, wir müssen uns in der Tat Gedanken machen, welches Kriterium wir dem zeitgemäßen wissenschaftlichen Stand entsprechend anlegen können. In Ermangelung einer aktuell gültigen nationalen Leitlinie wird in der Tat am häufigsten das GOLD-Dokument angeführt. Der GOLD-Report wird jährlich aktualisiert und anhand der Publikationen aus dem zurückliegenden Kalenderjahr auf den aktuellsten Stand gebracht. Dort ist im Jahre 2011 seinerzeit die Schweregradklassifizierung neu festgelegt worden. Die ausschließliche Klassifikation anhand des

Obstruktionsschweregrades wurde aufgegeben. Weitere Kriterien wie Symptomatik und Exazerbationsfrequenz kamen hinzu. Nach der aktuell gültigen Definition der Leitlinienempfehlung wäre der Einsatz von ICS nach GOLD für die Patienten der Kategorie C und D. Das sind Patienten, die entweder eine mindestens schwere Bronchialobstruktion haben, also die klassischen alten Schweregrade III oder IV, oder mindestens zwei Exazerbationen im zurückliegenden Kalenderjahr oder mindestens eine Exazerbation, die zur stationären Krankenhausaufnahme führte. Weil das der aktuell international gültige Standard ist, würden wir das als die relevante, weil zeitgemäße Einteilung einer Population, bei der man den ICS-Gebrauch als leitlinienkonform betrachten kann, ansehen. Diese Analyse haben wir mit der Stellungnahme vorgelegt.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe dazu zwei Anmerkungen. Sie sind sehr auf Konsistenz zwischen den Bewertungen bedacht. Man könnte sich auch überlegen, ob man nicht da genauso vorgehen müsste wie bei der vorhergehenden Bewertung, wo wir die Einteilung der Patienten nämlich genau so gemacht haben.

Das andere. Aus der aktuellen GOLD-Empfehlung geht auch hervor, dass eine Langzeitbehandlung mit ICS bei schwerer oder sehr schwerer COPD und häufigen Exazerbationen, die sonst nicht adäquat kontrolliert sind, empfohlen wird. Von daher ist das jetzt nicht so weit weg von der Einteilung der Population, wie wir sie gerade haben.

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

**Herr Dr. Kögler (Boehringer):** Ich habe erwähnt, dass sowohl der Krankheitsschweregrad bezogen auf die Obstruktion als auch Exazerbationen in den Kategorien C oder D eine Rolle spielen, sodass man sich aufgrund dieser beiden Kriterien hierfür qualifizieren kann. Im Zweifel zählt das schlechtere Kriterium. Wenn eines von beiden nicht zutrifft, aber das andere trifft zu, würde der Patient trotzdem C/D zugeordnet werden. Der ICS-Gebrauch würde dann nach meiner Auffassung als leitlinienkonform angesehen werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzung dazu, Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Bei dem, was Sie sagen, geht es zwar maßgeblich um die Schwere in der Klassifikation, nicht um den Einsatz von ICS. Das sind zwei unterschiedliche Dinge. Hier geht es darum: Ab wann ist es angemessen, ICS als zweckmäßige Vergleichstherapie zu betrachten? Was ich vorhin vorgelesen habe, spiegelt das eher wider als die Einteilung in verschiedene Schweregrade.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Vogelmeier, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Vogelmeier (Deutsche Atemwegliga und DGP):** Da ich das GOLD-Komitee leite, möchte ich doch etwas dazu sagen. Die Schweregradeinteilung ist die Basis der Therapieentscheidung. Sonst wäre die Schweregradeinteilung sinnlos. Man hat sich sehr gut überlegt, warum man das so gemacht hat. Denn die Daten, die im Zusammenhang mit inhalierbaren Steroiden wirklich gut sind, sind nur die Daten, die auf Exazerbationsverminderung hinauslaufen. Alles andere können inhalierbare Steroide nicht gut. Die neue Einteilung ist entstanden, weil man einen Therapieverschlagn entwickeln wollte auf der Basis eines ganzheitlichen Ansatzes, das heißt, nicht mehr nur die Lungenfunktion betrachten wollte, sondern den Patienten bei seinen eigenen Problemen abholen wollte, also auch



bei seiner Symptomatik und seiner Exazerbationshistorie. Die Einteilung macht nur Sinn, wenn sie direkt in eine Therapieempfehlung mündet.

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

**Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer):** Was die Konsistenz anbelangt, möchte ich vielleicht noch darauf hinweisen, wir haben mit den nachgereichten Daten zum Vergleich gegen Olodaterol weitere Evidenz zur Teilpopulation 2 eingereicht. Dort zeigt sich der Fakt „kein Zusatznutzen“. Es zeigt sich kein geringerer Nutzen, es zeigt sich: kein Zusatznutzen. Dort wird keine statistische Signifikanz in der Teilpopulation 2 bei schweren Exazerbationen gezeigt. Selbst wenn man sich also auf die Konsistenz beruft, auch im Olodaterol-Vergleich, hat man einen anderen Effekt, den man bei der Interpretation der Daten auch berücksichtigen müsste.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Nachfrage, Herr Vervölgyi? – Okay. Weitere Fragen? – Weitere Anmerkungen? – Keine. Dann würde ich Ihnen die Gelegenheit geben, Herr Pfannkuche, aus Ihrer Sicht die wichtigen Punkte zusammenzufassen.

**Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschuss! Vielen Dank für die Möglichkeit der abschließenden Worte. Ein Thema ist noch offen: EQ-5D-VAS. Dazu möchte ich nur ganz kurz etwas sagen. Der Hintergrund ist der: Wir haben mit dem SGRQ ein spezifisches Lebensqualitätsinstrument ausgewertet und im Dossier eingereicht. Somit haben wir Daten zur spezifischen Lebensqualität dargelegt. Die Tendenz hier ist vergleichbar; EQ-5D-VAS und PGR sind vergleichbar dem SGRQ. Wir haben den SGRQ in diesem Indikationsgebiet als valider angesehen und deswegen erst einmal alleine dargestellt. Aus Transparenzgründen haben wir natürlich den EQ-5D-VAS mit der Stellungnahme nachgereicht.

Wenn ich zur Zusammenfassung der für uns wichtigen Punkte komme, wäre zum eine die Relevanz der 24-Wochen-Daten zu nennen. Wir sehen, dass die 24-Wochen-Daten grundsätzlich den Anforderungen der Zulassungsbehörden, aber auch des G-BA genügen. In den Studien TONADO 1 und 2 wurde die Veränderung im SGRQ-Gesamtwert am Tag 169, also nach 24 Wochen, in der gepoolten Studienpopulation präspezifiziert erhoben. Für Tiotropium/Olodaterol gegenüber Tiotropium ergibt sich für die Teilpopulation 1 ein Hinweis auf einen Zusatznutzen. Gerade bei der Bewertung der Lebensqualität ist allerdings der Unsicherheit der 52-Wochen-Daten Rechnung zu tragen. Daher sind aus unserer Sicht bei diesem Endpunkt die Ergebnisse nach 24 Wochen die relevanteren. Nichtsdestotrotz sind aus Versorgungsperspektive die 52 Wochen natürlich auch relevant, dies aber vor allen Dingen, wenn es um Sicherheitsaspekte geht.

Zum zweiten Punkt, den ich am Anfang erwähnt habe, dass die moderaten und schweren Exazerbationen getrennt betrachtet werden sollten, möchte ich hier noch einmal auf die Verfahrensgleichheit innerhalb der Indikations- und Wirkstoffklasse im Rahmen der frühen Nutzenbewertung hinweisen. Dort sind sie getrennt betrachtet worden. Das macht auch Sinn, weil es sich hier um unterschiedliche Schweregrade handelt.

Falls Ihre Frage, Frau Wenzel-Seifert, nicht komplett beantwortet worden ist: Ja, die Verteilung Männer/Frauen auf die unterschiedlichen Schweregrade war vergleichbar – um das in aller Deutlichkeit zu sagen.

Der dritte Punkt. Die Endpunktkategorie Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen ist den schwerwiegenden Symptomen zuzuordnen. Wir haben schon im Dossier den statistisch signifikanten Vorteil bei diesem Endpunkt gesehen und gezeigt. Aus einer nachgereichten Analyse geht

hervor, dass der Anteil der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse an den Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, bei über 50 Prozent lag. Daraus leitet sich ab, dass dieser Endpunkt den schwerwiegenden Symptomen zuzuordnen ist und hieraus ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann, der im Sinne einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Symptome oder schwerwiegender Nebenwirkungen zu interpretieren ist.

Der vierte Punkt, der Vergleich zu Olodaterol. Dass der in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist und Olodaterol neben Formoterol und Salmeterol auch zweckmäßige Vergleichstherapie ist, sehen wir darin, dass Olodaterol schon im Dossier ergänzend dargestellt worden ist, weil es Bestandteil der Zulassungsstudien war. Aus unserer Sicht haben wir in der Vergangenheit dazu schon Stellung genommen, wie wir LABA-Monotherapien für Patienten mit verschiedenen Schweregraden innerhalb der Teilpopulation 1 sehen. Wir haben jedoch auch zur Kenntnis genommen, dass der G-BA nach Abgabe unseres Frühbewertungsdossiers hier zu einer anderen Entscheidung gekommen ist. Aus diesem Grund haben wir diese Analysen gegen Olodaterol vollständig nachgereicht und haben hier das Argument der Verfahrensgleichheit angeführt.

Wir sehen eben nach 24 und nach 52 Wochen für die Teilpopulation 1 einen Hinweis auf einen Zusatznutzen hinsichtlich verschiedener patientenrelevanter Endpunkte. Wir sehen im Hinblick auf die Teilpopulation 2 keinen Nachteil, auch nicht in Bezug auf schwere Exazerbationen, was sich beispielsweise im Vergleich zu Olodaterol zeigt.

Die Teilpopulation 2 möchte ich als letzten Punkt ein bisschen spezifischer adressieren. Wir haben mehrfach im Dossier und auch in der Stellungnahme angeführt, dass sich diese Patientenpopulation nicht scharf abgrenzen lässt und hier sehr wahrscheinlich ein beträchtlicher Teil nicht berücksichtigt wird, der eigentlich dieser Teilpopulation zuzurechnen wäre. Wir haben aus diesem Grund die ergänzenden Analysen nachgereicht, beispielsweise die Klassifikation nach GOLD-Kategorien C und D. Auch diese lassen den Schluss zu, dass wir hier keinen Nachteil zu erwarten haben.

Zusammenfassend sehen wir für Spiolto® Respimat® einen Zusatznutzen, der sich hinsichtlich der Verbesserung der COPD-Symptomatik – Lebensqualität, geringerer Bedarf an Notfallmedikation und weniger Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen – für die gesamte Teilpopulation 1 zeigt, dies sowohl im Vergleich gegenüber Tiotropium als auch im Vergleich zu Olodaterol.

An dieser Stelle möchte ich mich für Ihre Aufmerksamkeit bedanken und zum Schluss kommen. Ich wünsche Ihnen für die anstehenden Feiertage besinnliche Tage und viel Zeit mit der Familie, dass Sie alle zur Ruhe kommen. Das neue Jahr wird sicherlich wieder spannend werden. Wir werden uns das eine oder andere Mal sehen. Bis dahin können wir alle das Krafttanken ganz gut gebrauchen. Dafür Ihnen alles Gute. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Pfannkuche, danke auch für die guten Wünsche, die wir natürlich erwidern. Wir werden unter dem Weihnachtsbaum über dieses Dossier nachdenken; das ist ganz klar. Wir werden schauen, ob es in der Krankenhauseinweisungspraxis eine unterschiedliche Systematik gibt oder nicht. Das lässt uns natürlich nicht los.

Herzlichen Dank für die Diskussion, die sicherlich an der einen oder anderen Stelle Anlass gibt, intern zu diskutieren. Wir werden das einzubeziehen haben. Wir bedanken uns, dass Sie da waren, und wünschen Ihnen einen schönen Resttag. Ich erkläre diese Anhörung für beendet.

Schluss der Anhörung: 15.00 Uhr