

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Reslizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. Mai 2017
von 11.03 Uhr bis 12.53 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Hofer
Frau Riedel

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

Frau Geier
Herr Dr. Henschel

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

Herr PD Dr. Hennig
Frau Redeker

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Novartis GmbH:**

Frau Böhm
Frau Dr. Mailänder

Angemeldete Teilnehmer der Firma **ratiopharm GmbH:**

Herr Brandenburg
Frau Dr. Thielen

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

Frau Hengst
Frau Zietze

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Teva GmbH:**

Herr Glanemann
Herr Dr. Jünemann
Herr Dr. Leyck Dieken
Frau Shekarriz

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Atemwegsliga e. V.:**

Herr Prof. Dr. Criée

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)** und **Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI):**

Herr Prof. Dr. Lommatzsch

Angemeldeter Teilnehmer für das **Allergie-Centrum Charité Berlin:**

Herr Prof. Dr. Bergmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Gemeinschaftspraxis Reinfeld:**

Herr Dr. Kannies

Angemeldeter Teilnehmer für die **Pneumologische Praxis Berlin Lichterfelde:**

Herr Dr. Schultz

Angemeldeter Teilnehmer für die **Pneumologische Praxis Gauting:**

Herr Dr. Heindl

Angemeldeter Teilnehmer für die **Pneumologische Praxis Leipzig:**

Herr PD Dr. Geßner

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller(vfa):**

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Beginn der Anhörung: 11.03 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zum 35a-Verfahren, Reslizumab, frühe Nutzenbewertung. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. April 2017. Hierzu haben wir Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer, also von Teva, zum anderen von Novartis Pharma GmbH, von AstraZeneca, von Sanofi-Aventis, von ratiopharm, von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & CO. KG, von GlaxoSmithKline, ferner von der DGP, von der DGAKI, von der Deutschen Atemwegsliga, dann von Dr. Kannies, Gemeinschaftspraxis Reinfeld, von Herrn Professor Dr. Bergmann, Allergie-Centrum Charité Berlin, von Dr. Schultz, Pneumologen Lichterfelde Berlin, von Privatdozent Dr. Geßner, Leipzig, von Herrn Professor Schreiber, Universitätsklinik Magdeburg, dann von Dr. Heindl, Praxis Gauting, Dr. Timmermann, Schwerpunktpraxis Colonnaden Hamburg, und vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller. Das waren die 18 Stellungnehmer; jetzt muss ich für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Ich gehe jetzt einfach nach meiner Liste hier vor, die einer gewissen Logik entbehrt; aber das spielt keine Rolle.

Als Erstes müsste Herr Professor Dr. Bergmann vom Allergie-Centrum Charité da sein – da haben wir ihn –, dann von einem anderen pharmazeutischen Unternehmer Frau Dr. Hofer von Astra – hinten, ja –, dann Frau Riedel von Astra, dann Frau Geier von Boehringer – ja –, dann Herr Dr. Henschel von Boehringer – ja –, Herr Professor Crieé fehlt noch, dann Herr Professor Dr. Lommatzsch von der DGP und der DGAKI – jawohl –, dann Herr Dr. Kannies von der Gemeinschaftspraxis Reinfeld, dann Herr Privatdozent Dr. Hennig von Glaxo, dann Frau Redeker von Glaxo – ja. Weiter haben wir Frau Böhm von Novartis, Frau Dr. Mailänder von Novartis, dann Herrn Dr. Schultz von der Praxis Lichterfelde – ja –, dann Herrn Dr. Heindl, Praxis Gauting – ja –, dann Herrn Privatdozent Dr. Geßner, Leipzig – ja –, und schließlich Herrn Brandenburg von ratiopharm.

Ich muss deshalb lachen, weil der eigentliche pU ganz am Schluss kommt. Das erhöht dann so ein bisschen die Spannung, zumal ich mittlerweile schon im generischen Bereich angelangt bin; aber gut. Deshalb der Einwurf, dass eine gewisse Logik hier fehlt, aber das spielt keine Rolle. – Frau Dr. Thielen von ratiopharm – auch da, danke –; Frau Hengst von Sanofi ist auch da – ja –, ebenso Frau Zietze von Sanofi. So, jetzt kommen wir zu Teva: Herr Glanemann – jawohl –, Herr Dr. Jünemann – auch da –, Herr Dr. Leyck Dieken – auch da –, und Frau Shekarriz ist auch da, ebenso Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner vom vfa. – Sind alle aufgerufen, die hinten sitzen? – Ja, das scheint der Fall zu sein.

Dann ein kleiner geschäftsleitender Hinweis: Wir führen wie üblich Wortprotokoll. Deshalb benutzen Sie, wenn Sie das Wort ergreifen, bitte das Mikrofon, und nennen Sie Namen und entsendendes Unternehmen, damit wir das entsprechend verorten können.

Wir werden jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einige allgemeine einleitende Bemerkungen zu machen. Wir sollten uns aber im späteren Verlauf der Anhörung auf alle Fälle über folgende Punkte unterhalten. Dazu gehört die Frage, ob in den Studien 3082 und 3083 die

Patienten adäquat therapiert wurden, ob hier die zVT, also die patientenindividuelle Therapieeskalation, adäquat umgesetzt worden ist. Das ist diejenige Frage, die hier von zentraler Bedeutung ist. Dann sollten wir besprechen, wie insbesondere der Stellenwert der OCS bei schwerem Asthma einzuschätzen ist: Bei welchen Patienten und in welchem Ausmaß ist eine Dauertherapie mit OCS angezeigt? Dazu gibt es ja nun in der Literatur allerlei kritische Auseinandersetzungen. Inwiefern war in den beiden Studien eine Initiierung einer OCS-Behandlung unabhängig von einer akuten Exazerbationsbehandlung möglich? Dann: Wie ist der Stellenwert von Tiotropium bei schwerem eosinophilem Asthma einzuschätzen? Führt die Nichtberücksichtigung von Tiotropium und anderen Wirkstoffen in den Studien dazu, dass die Ergebnisse nicht auf die deutsche Versorgung zu übertragen sind? Das ist ja auch ein wichtiger Punkt. Wie wird die nichtzulassungskonforme Gabe von Montelukast und anderem in der Studie bei Patienten mit schwerem Asthma gewertet, bezogen auf die deutsche Versorgung? Beides ist in Deutschland ja nur für leichtes bis mittelschweres Asthma zugelassen.

Ferner geht es um folgende ganz wichtige Frage: Wie ist der Stellenwert der neuen IL-5-Antikörper im Vergleich zu bisherigen Therapieoptionen, insbesondere Kortison, zu sehen? Wie sind die bisherigen klinischen Erfahrungen mit den neuen Antikörpern? Schließlich die Frage für die klinischen Experten: Wie bewerten Sie das von der EMA aufgrund von Studiensignalen adressierte Risiko von malignen Erkrankungen, das ja sicherlich im Raume steht und das diskutiert werden müsste? Aber das nenne ich nur einmal so als buntes Sträußchen, das wir auf alle Fälle nach der Einleitung durch den pharmazeutischen Unternehmer besprechen sollten. – Wer möchte beginnen für den pU? – Bitte schön, Herr Leyck Dieken.

Herr Dr. Leyck Dieken (Teva): Herr Professor Hecken! Meine Damen und Herren! Herzlichen Dank, dass wir hier heute im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Reslizumab Stellung beziehen können. Mein Name ist Markus Leyck Dieken, ich bin Internist und Geschäftsführer der Teva-Gruppe in Deutschland, und ich freue mich, dass wir heute hier dazu Stellung beziehen können. Teva hat bemerkenswerterweise praktisch alle im Rahmen dieses Nutzenbewertungsverfahrens aufgerufenen Therapeutika selber in seinem Gesamtarsenal und hat dazu sicherlich auch ein paar Hintergrunddaten und auch therapeutische Einblicke zur Behandlung insbesondere des schweren Asthmas. Reslizumab aber bietet nun eine zusätzliche Option, denn es beeinflusst grundlegend das Entzündungsgeschehen bei schwerem Asthma. Es ist deshalb für erwachsene Patienten mit schwerem Asthma und entsprechenden Hinweisen auf Entzündungsgeschehen zugelassen worden, und wir glauben, dass diese therapeutische Option sich bei der Anhörung auch als wichtige therapeutische Ergänzung des Arsenalts erweisen wird.

Ich möchte zunächst mein Team vorstellen: Herr Dr. Ralf Jünemann ist der medizinische Kollege, der die Asthmaprodukte in unserem Haus betreut und seit 17 Jahren in dieser Indikation unterwegs ist. Frau Sarah Shekarriz ist eine Beraterin, die uns bei der Dossiererstellung unterstützt hat, und Herr Sascha Glanemann ist der Leiter des Originalproduktehauses der Teva, was ja nicht wie die ratiopharm in Ulm ansässig ist, sondern hier in Berlin.

Herr Professor Hecken, Sie haben in Ihrem Eingangsstatement eigentlich die auch unsererseits als wichtig betrachteten Dreh- und Angelpunkte angesprochen, und ich möchte darauf cursorisch eingehen. Möglicherweise geben wir nachher noch einmal den Kollegen aus der Medizin oder eben auch die klinischen Experten Gelegenheit, sich dazu genauer zu äußern. Zunächst einmal bleibt festzuhalten: Jawohl, Reslizumab ist zugelassen für Erwachsene, die mit hochdosierter ICS-Therapie, also inhalativen Kortikosteroiden, und einer Erhaltungstherapie nicht ausreichend therapiert sind und über 400 Eosinophile pro Mikroliter im Blut aufweisen, ein Wert, der sich in Studien als wichtiger Prädiktor für das hohe Risiko von Exazerbation erwiesen hat und deshalb bewusst von uns gewählt wurde; das können wir später auch eingehender erläutern.

Zunächst einmal will ich auf die Einigkeiten hinweisen, die in dem IQWiG-Report deutlich geworden sind. Einigkeit besteht zunächst darin, dass wir insgesamt die korrekte Patientenpopulation gewählt

haben und dass sozusagen in die Auswertung die korrekte Patientenpopulation eingegangen ist, denn es gab zwei Studien, und diese wurden letztlich in einer Metaanalyse zusammengefügt. Das ist zumindest dem IQWiG nachvollziehbar. Einigkeit besteht auch darin, dass die grundsätzliche Orientierung die GINA-Leitlinie des Asthmas ist; das sehen wir genauso, wie das IQWiG dies sieht.

Jetzt kommen wir zum ersten Punkt, nämlich der Frage, ob adäquat therapiert wurde, was Sie schon angesprochen haben, Herr Professor Hecken. Da gibt es eben das Statement, dass aufgrund der starren Dosierung der oralen Kortikosteroide, die per Protokoll vorgegeben seien, hier eine adäquate individuelle Anpassung nicht erfolgen könne und daher diese Studien per se gegen die zVT verstoßen. Wir glauben, dass dies, wenn man es näher betrachtet, nicht der Fall gewesen ist; es entspricht nicht der Realität, die in den Studien letztlich dokumentiert wurde.

Asthma ist eine fluktuierende Erkrankung, schweres Asthma natürlich eine noch gravierendere fluktuierende Erkrankung, die letztlich in solchen Fluktuationen oder Exazerbationen tödlich verlaufen kann. Selbstverständlich haben die behandelnden Ärzte in den Studien die entsprechenden oralen Kortikosteroiddosen angepasst. Zu Beginn der Studie haben sich 20 Prozent der Patienten auf oraler Kortikoiddosierung befunden, gegen Ende 58 Prozent. Damit hat also mehr als die Hälfte faktisch eine Initiierung oder Dosisanpassung von OCS erhalten, und dies beweist, dass die Ärzte eine unzureichende Therapie sehr wohl erkannt haben und sie angesichts der Schwere und Bedrohlichkeit der Erkrankung selbstverständlich auch angepasst haben, die Behandlung also nicht einfach unverändert fortführten. Vor diesem Hintergrund müssen wir diese Studien meines Erachtens auch betrachten und sagen, was hierin letztlich auch an Versorgungsrealität angeboten worden ist, die, so glaube ich, alle klinisch Verantwortlichen in dieser Studie auch widergespiegelt haben; denn es war im Ermessen des Arztes – und das hat die Studie auch grundsätzlich möglich gemacht –, diese Dosierung anzupassen, und sie ist in dieser Form auch durchgeführt worden.

Es gibt einen Diskonsens, der vom IQWiG kommt, und dies betrifft die Höhe der Dosierung von Prednisolon, die in der Dauertherapie mit 10 mg als unzureichend bezeichnet und mit dem Hinweis versehen wurde, man solle sie noch erhöhen. Das ist der Punkt, bei dem wir dem IQWiG widersprechen, weil die GINA-Leitlinien selber eigentlich die Dauertherapie bei maximal 7,5 mg sehen. Wir glauben also, dass wir da mit 10 mg weit über dem sind, was die GINA-Therapie angibt, und wenn Sie die Publikationen zur kontinuierlichen Kortikosteroidtherapie verfolgen, dann sehen Sie ja, dass auch in anderen Indikationsgebieten die Dosierung Schritt für Schritt weiter heruntergeht. Sie ist auch, wenn Sie die Historie der GINA-Leitlinien betrachten, in den letzten Jahren immer weiter abgesenkt worden, weil eben hohe Kortikosteroiddosen letztlich ein Gesamtkörpergeschehen auslösen, das natürlich sehr viele Nebenwirkungen hat; gestern sind wieder kardiovaskuläre Nebenwirkungen bei höherer Dosierung von oralen Kortikosteroiden in der rheumatoiden Arthritis diskutiert worden. Wir glauben also, dass wir hier à la longue mit den GINA-Leitlinien übereinstimmen sollten und die 7,5 mg nicht überschreiten sollten.

Das war auch der Grund zu dem Thema Tiotropium. Der Kollege der Medizin kann das sicherlich genauer erläutern. Letztlich hat damals die Ethikkommission angesichts der Situation des nicht zugelassenen Tiotropiums zu Beginn der Studie es nicht möglich gemacht, dass wir dieses Präparat regelhaft in der Studie einsetzen. Daher haben wir Tiotropium bei schwerem Asthma nicht gesehen. Man muss allerdings sagen: Die Patienten sind durchschnittlich bereits über 18 Jahre therapiert. Man muss davon ausgehen, dass angesichts der Schwere der Erkrankung die Therapeuten zu diesem Zeitpunkt das dann doch nicht zu weite Arsenal der therapeutischen Optionen mit dem Patienten durchwandert haben und dass dementsprechend therapeutische Optionen, die wie beispielsweise Omalizumab seit 2011 zur Verfügung standen, sicherlich mit dem Patienten auch diskutiert wurden.

Unsere Studien beinhalten einen klaren Fokus auf Patienten, die bislang unzureichend kontrolliert waren, da sie bereits im Durchschnitt 17 oder 21 Jahre in einer Studie mit allen bekannten Präparaten behandelt wurden, davon einige auch zum Teil dauerhaft mit oralen Steroiden; ich habe das bereits

erwähnt, 20 Prozent zu Beginn, 58 Prozent zu Studienende. Diese Patienten mit persistierenden Symptomen, also einer unzureichenden Kontrolle trotz der oben genannten Therapie gemäß GINA-Stufe 5, wurden mit einer oder mehreren Zusatztherapien gemäß Stufe 5 der GINA-Leitlinie behandelt, und auch in den GINA-Leitlinien werden IL-5-Inhibitoren als bevorzugte Medikamente noch vor dem eventuellen Einsatz oraler Steroide genannt.

Die Metaanalyse der Studienergebnisse insgesamt, wenn wir diese dann in den zulassungskonform ausgelegten Patientenpopulationen in der Behandlung des schweren eosinophilen Asthmas betrachten, zeigt, dass Patienten in der Studie unter Therapie mit Reslizumab immerhin ein um 39 Prozent geringeres Risiko hatten, eine Asthmaexazerbation zu erleiden, die zu einem ungeplanten Arztbesuch, einer Notfall- oder Krankenhausaufnahme führten, dass sie eine um 42 Prozent niedrigere Inzidenzrate einer Exazerbation hatten, dass circa 33 Prozent mehr Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der asthmabezogenen Symptomatik hatten, gemessen am Asthma Symptom Utility Index, und dass 39 Prozent mehr Patienten eine verbesserte Asthmakontrolle an sich hatten, gemessen im ACQ5. 31 Prozent der Patienten hatten eine messbare Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, was uns sehr wichtig ist.

Teva ist daher davon überzeugt, dass man aus den Daten der Zulassungsstudien einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen ableiten kann und – das Folgende ist viel wichtiger – dass diese Substanz die Versorgungssituation der Patienten mit unkontrolliertem schwerem eosinophilem Asthma in Deutschland verbessern helfen kann, weil sie gut wirkt und verträglich ist. OCS ist aus Sicht von Teva keine langfristige Dauertherapie und sollte nur so kurz wie möglich und so niedrig wie möglich eingesetzt werden, um die bekannten Langzeitschäden für Patienten zu reduzieren.

Meiner persönlichen Meinung nach verdichten sich immer mehr die Hinweise, dass es sich beim schweren Asthma sozusagen um eine eigene therapeutische Entität handelt. Wenn Sie mikroskopische Bilder von Lungengewebe im gewöhnlichen Asthma sehen, verglichen mit den Infiltrationen der Eosinophilen beim schweren Asthma, dann erkennen Sie, dass es sich um ein anderes Krankheitsgeschehen handelt. Ich bin relativ sicher, dass sich dies mehr und mehr herausarbeiten wird und dabei sicherlich genetische und andere Faktoren eine Rolle spielen, dass sich diese Entität mehr und mehr herauskristallisiert und deshalb auch therapeutisch gezielt behandelt werden sollte.

Das wären zunächst einmal meinerseits die ersten Eingangsstatements. Sie haben einige Fragen gestellt, Herr Professor Hecken, wie beispielsweise, ob diese OCS-Gabe unabhängig von Exazerbationen sei. Das würde ich gerne von dem Kollegen der Medizin noch beantworten lassen, weil er sehr genau darstellen kann, wie lange und in welcher Indikation diese Therapie gegeben wurde. Auch zur nichtzulassungskonformen Gabe von Montelukast, die Sie bereits erwähnten, würde ich noch einmal auf den Kollegen verweisen, und ich gehe davon aus, dass sowohl zu klinischen Erfahrungen mit den neuen IL-5-Antikörpern als auch zur Thematik des malignen Risikos sowohl unsererseits als selbstverständlich auch seitens der Experten noch einmal Äußerungen erfolgen werden. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank. – Sollten wir das direkt machen, oder sollen wir Frau Wieseler zunächst fragen lassen? – Dann nehmen wir zuerst einmal Frau Wieseler.

Herr Dr. Leyck Dieken (Teva): Ja, würde ich sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, ja.

Frau Dr. Wieseler: Herr Leyck Dieken, vielen Dank für die Ausführungen. Ich glaube, der wichtigste Punkt hier ist die Frage, ob in dieser Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt ist, weil das die Frage ist, die wir zu beantworten haben. Der Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichsthe-

rapie ist die wissenschaftliche Frage dieses Verfahrens, und deshalb ist das meines Erachtens der hierbei ganz grundlegende Punkt.

Wie Sie unserem Bericht entnehmen können, ist die Vergleichstherapie aus unserer Sicht nicht umgesetzt. Wir haben hier in diesen beiden Studien eine Population von Patienten, deren Asthma nicht ausreichend kontrolliert ist – ich glaube, da sind wir uns einig –; ansonsten würde ja auch keine weitere Therapienotwendigkeit bestehen, auch nicht mit Reslizumab. Was in dieser Studie jetzt geschieht, ist, dass Sie in der einen Gruppe die Therapie mit Reslizumab eskalieren, während Sie in der anderen Gruppe keine Änderung der unzureichenden Therapie am Anfang der Studie planen; vielmehr geben Sie add-on ein Placebo.

In der Studie ist explizit beschrieben, dass die bestehende Asthmamedikation nicht geändert werden soll; es soll keine Dosisänderung vorgenommen werden, sie soll stabil gehalten werden. So sieht das Protokoll es vor und beschreibt das Protokoll die Studienplanung. Wenn Sie jetzt sagen, ja, die Ärzte haben aber trotzdem die Therapie erweitert, dann muss ich mich ein bisschen wundern, dass Sie Ihr Protokoll nicht ernst nehmen und davon ausgehen, dass die Ärzte Ihr Protokoll nicht ernst nehmen. Meines Erachtens hat das Studienprotokoll ganz klar vorgesehen, dass die Therapie nicht primär eskaliert wird. Das Problem, was wir hier haben, ist, dass im Lauf der Studie natürlich Exazerbationsbehandlung vorgenommen wird. Das ist gemäß Protokoll natürlich auch vorgesehen – alles andere wäre inadäquat –, und diese Exazerbationsbehandlung findet mit Kortikosteroiden statt, und das sehen wir natürlich in der Studie. Das ist aber keine geplante Eskalation der unzureichenden Asthmatherapie, wie sie zu Beginn der Studie besteht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte sich dazu äußern? – Herr Jünemann.

Herr Dr. Jünemann (Teva): Ja, wir sehen es so, dass die von Ihnen aufgeworfene Frage nach der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie natürlich die zentrale Frage ist, auf die ich hier jetzt auch eingehen möchte, weil wir uns da Ihrer Einschätzung der Studie so nicht anschließen können. Ich möchte das in drei Punkten hier in der Stellungnahme tun, nämlich zum Ersten die Frage beantworten, ob die Patienten bei Studieneinschluss unzureichend therapiert waren, weil dies ja vorausgesetzt ist, wenn Sie davon sprechen, dass hier eine unzureichende Therapie fortgeführt worden wäre. Der zweite Punkt, den ich ansprechen möchte, ist: War eine patientenindividuelle Eskalation in der Studie möglich und damit zVT umgesetzt? Der dritte Punkt lautet: Waren die Therapieeskalationen in der Studie nur Behandlung von akuten Exazerbationen, so, wie Sie es dargestellt haben?

Zur ersten Frage unzureichender Therapie zu Studienbeginn: Herr Leyck Dieken hat schon darauf hingewiesen, dass wir es hier mit Patienten zu tun haben, die eine im Mittel 20-jährige Asthmahistorie hinter sich hatten und in spezialisierten Asthmazentren behandelt wurden. All diese Patienten, die wir hier betrachten, waren unter ICS-LABA-Hochdosistherapie, das heißt, ICS plus LABA war bei diesen Patienten ausgereizt. Das Ziel der Asthmakontrolle, so wie es die GINA beschreibt, hat ja zwei Aspekte, nämlich einerseits das Ziel der gegenwärtigen Asthmakontrolle und andererseits das Ziel oder die Komponente der Minimierung des zukünftigen Risikos. Zu diesem zukünftigen Risiko gehören explizit auch, wie es GINA beschreibt, die Nebenwirkungen der Arzneimitteltherapie, die in Betracht zu ziehen sind, insbesondere bei OCS. Daraus folgt aber auch, dass das Ziel einer Asthmatherapie nicht die maximale Eskalation ist, sondern eine patientenindividuelle Adjustierung und Optimierung der Therapie, die erreichbare Asthmakontrolle und das Risiko von Nebenwirkungen und zukünftigen Exazerbationen in ein Gleichgewicht bringt. So werden auch OCS in der Dauertherapie regelhaft nicht empfohlen, weder in der GINA noch in der zweckmäßigen Vergleichstherapie, wenn bei OCS hier in der Klammer in der Vergleichstherapie ausdrücklich „kurzzeitig“ hinzugesetzt wird.

Hätten diese Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine vermehrte Therapie gebraucht? Hier ist darauf hinzuweisen, dass es Voraussetzung für den Studieneinschluss war, dass die Patienten 30 Tage vor der Screening-Periode stabilisiert waren, das heißt, in dieser Zeit keine Therapiean-

passung und keine Exazerbationen haben durften. Anschließend gab es eine zwei- bis vierwöchige Screening-Phase, während der das Gleiche galt: Auch in dieser Zeit durften keine weiteren Veränderungen stattfinden, sodass wir hier über einen achtwöchigen Zeitraum oder, um genau zu sein, über einen Zeitraum von sechs bis acht Wochen eine Stabilisierung des Asthmas hatten, sodass es hier schon aus medizinischer Sicht gar keine Indikation gegeben hätte, bei diesen Patienten eine OCS-Dauertherapie einzuleiten.

Wenn es zu Studienbeginn diese Notwendigkeit nicht gab, ist natürlich die Frage: War denn in der Studie vorgesehen oder war es möglich, dass dann, wenn sich während der Studie eine klinische Notwendigkeit auftat, eine Eskalation stattfinden konnte? Hierbei unterscheiden wir natürlich nicht zwischen Placebo- und Verumarm, weil in einer doppelblinden Studie der Arzt selbstverständlich für alle Patienten automatisch die gleichen Therapiemöglichkeiten hat.

Welche Eskalationsmöglichkeiten sind prinzipiell in der Patientenvergleichstherapie vorgesehen? Ich fange jetzt mal mit den Punkten 2 und 3 an. Der erste Punkt ist die Gabe von Tiotropium. Tiotropium hatte zum Zeitpunkt der Studie weltweit keine Zulassung in der Therapie von Asthma, egal welchen Schweregrads – damit natürlich auch nicht von schwerem Asthma –, und konnte deswegen als Off-Label-Option nicht im Studienprotokoll verankert werden. Es gab einige Ärzte, die Off-Label Tiotropium für ihre Patienten genutzt haben, aber nicht als verankert im Studienprotokoll. Darauf hat Herr Leyck Dieken hingewiesen.

Zur zweiten Möglichkeit, Omalizumab: Auch hier ist zu sagen, dass aus Gründen der Patientensicherheit Omalizumab im Rahmen der Studie nicht als Therapieeskalation genutzt werden konnte, da für eine Doppeltherapie mit Antikörpern nur sehr unzureichende Erfahrungen vorliegen und regelhaft auch nicht empfohlen wird, das zu tun, sodass also hier das Omalizumab im Rahmen der Studie nicht infrage kam. Allerdings stand zum Zeitpunkt des Studienbeginns das Omalizumab bereits seit sechs Jahren in der Therapie zur Verfügung. Patienten mit einem schweren Asthma, die für Omalizumab infrage kamen und davon profitiert haben, waren dann eben von der Studie ausgeschlossen, weil eine Omalizumab-Therapie ein Ausschlusskriterium war, übrigens das einzige Ausschlusskriterium, was die Asthmathherapie angeht; alle anderen Therapieoptionen beim Asthma standen dem Patienten zur Verfügung, wenn sie vom Arzt so entschieden worden waren.

Bleibt die Frage hinsichtlich ICS und OCS als Kriterium der Vergleichstherapie. Wie ich schon ausgeführt habe, waren die inhalativen Kortikosteroide in dieser Gruppe, die wir im Dossier betrachten, bereits auf Hochdosis titriert; das heißt, eine weitere Eskalation war hier nicht mehr möglich, sodass diese Option ausgeschöpft war und damit die OCS noch infrage kam, nämlich OCS kurzzeitig nach klinischer Notwendigkeit. Genau das war laut Studienprotokoll auch möglich. Eine Eskalation mit ICS – in Klammern: fällt in dieser Studien-Populationsgruppe ja aus – oder OCS war dann möglich, wenn es entweder eine Verschlechterung der Lungenfunktion gegeben hat oder wenn es beim Patienten nach ärztlichem Ermessen eine Symptomverschlechterung gegeben hat, die einen Einsatz erforderte. Jetzt möchte ich die Frage stellen: Wenn es keinen klinischen Grund für eine Eskalation gegeben hat, warum hätte dann die Therapie eskaliert werden sollen? Also, wenn es einen klinischen Grund für eine Eskalation gegeben hat, dann war diese auch möglich.

Damit komme ich zu dem Punkt, den Sie auch angesprochen haben, Frau Wieseler. Wir kommen nämlich zu einer methodischen Unschärfe in der Abgrenzung zwischen der Exazerbationstherapie und der Eskalation in dieser Patientengruppe, wenn denn auch für die Eskalation nur noch OCS zur Verfügung stehen. Wir haben dem in unserem Dossier Rechnung getragen, indem wir die klinischen Asthmaexazerbationen im Dossier als den vordefinierten Endpunkt klinischer Asthmaexazerbationen mit ungeplantem Arztbesuch, Notfallbehandlung oder Hospitalisierung betrachten. Dennoch bleibt, auch wenn wir uns jetzt auf diesen Endpunkt im Dossier beziehen, die Frage: Waren die Patienten in der Studie, die eskaliert wurden, tatsächlich nur solche Patienten, die eine akute Exazerbation hatten? Also, wenn ich Exazerbation jetzt einmal so definiere, dass dies nicht jeder klinischen Ver-

schlechterung gleichkommt, die eine Eskalation erforderlich macht, was ja die weiteste Definition einer Exazerbation wäre, sondern in einem weiteren Sinne, dann reden wir über die akute Exazerbation. In der akuten Exazerbation empfiehlt die GINA-Leitlinie eine Therapie dieser Exazerbation in einer Stoßtherapie über fünf bis sieben Tage mit 50 mg Prednisolon.

Gucken wir uns jetzt einmal die Patienten in der Studie an, die eskaliert worden sind. Ich möchte dies jetzt hier auf drei Punkte beziehen. Das sind erstens die Dauer, zweitens die Dosis und drittens der Zeitpunkt der Eskalation.

Wenn wir uns die Dauer der Eskalation mit einer OCS-Initiierung angucken, so finden wir, dass der Median der Therapiedauer bei zwölf Tagen lag, der Mittelwert sogar bei 28 Tagen. Eine 28-tägige Therapie entspricht sicherlich nicht einer Stoßtherapie, wie sie in der Exazerbation angezeigt wäre, sondern eher der kurzzeitigen Therapie, wie sie auch in der zVT definiert worden ist, eben als kurzzeitige Controller-Erhöhung. Das wird gestützt durch die Dosis der OCS, die hier eingesetzt worden sind, wobei der Median und der Mittelwert jeweils bei 30 mg Prednisolon oder Äquivalent und damit auch deutlich unterhalb der für die Exazerbationsbehandlung im Regelfall empfohlenen Dosis lag.

Schließlich zum Zeitpunkt der Eskalation. Ich sagte, wir betrachten weiterhin den vordefinierten Endpunkt aus ungeplantem Arztbesuch, Notfallbehandlung und Hospitalisierung. Dieser Endpunkt wurde im Laufe der Studie von 51 Patienten erfüllt. Das heißt, 51 Patienten hatten hier eine solche ungeplante Intervention. 134 Patienten wurden aber eskaliert; das sind 62 Prozent der Patienten, die also ihre Therapieeskalation nicht im Rahmen einer ungeplanten Visite, sondern im Rahmen der ganz normalen, vorherbestimmten Visiten erhielten. Es entspricht natürlich nicht dem typischen Bild einer klinischen Asthmaexazerbation, dass der Patient irgendwann zum Arzt geht und der Arzt dann während der Visite feststellt, die Symptome haben sich verschlechtert, sodass wir jetzt hier therapeutisch reagieren müssen.

Das heißt, im Rahmen der Studie war eine Eskalation möglich. Sie wurde von den Ärzten wahrgenommen. Das Ziel war lediglich und natürlich, das nicht willkürlich, sondern nur nach klinischer Notwendigkeit zu tun und in der Regel die Medikation konstant zu halten. Tatsächlich – auch das wurde ja im IQWiG-Bericht angesprochen – waren es 53 Prozent der Patienten, bei denen keine Eskalation stattgefunden hat. Die Frage lautet: Wie ist das zu werten? Von diesen 53 Prozent, bei denen keine Eskalation stattgefunden hat, sind tatsächlich nur 4 Prozent exazerbiert.

Meine Schlussfolgerung daraus ist, dass diese Patienten offensichtlich klinisch so stabil waren, dass sie trotz ihres schweren Asthmas über ein Jahr keine Eskalation brauchten. Dann ist natürlich die Frage: Aus welchem Grund hätte man sie regelhaft mit OCS behandeln sollen, wäre das medizinisch angezeigt gewesen? Dazu können sicherlich auch unsere klinischen Experten hier, die in der Therapievorsorgung aktiv sind, einiges erzählen.

Dies zeigt zum Zweiten aber auch, dass die Patienten offensichtlich zu Beginn keine unzureichendere Therapie hatten. Vielmehr ist die Tatsache, dass 50 Prozent der Patienten mit ihrer Therapie über den Gesamtstudienverlauf hinweg ein Jahr stabil erhalten werden konnten, ein Beleg dafür, dass die Patienten zureichend therapiert werden und die Ärzte dann verantwortungsbewusst und auf die Risikogruppe bezogen die Therapie eskaliert haben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jünemann. – Frau Müller, hatte ich Sie eben mit einer Wortmeldung gesehen, oder war es Frau Bickel? Dann kam Frau Wieseler.

(Frau Dr. Müller: Ich gebe erst einmal an Frau Bickel weiter!)

– Gut, Frau Bickel und dann Frau Wieseler.

Frau Bickel: Mich interessiert ebenfalls die Stellungnahme der Kliniker zur OCS-Therapie, insbesondere die der Fachgesellschaften. Sehen Sie das als Eskalationsmaßnahme oder diesen Stellenwert überhaupt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielleicht Herr Professor Lommatzsch?

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGP und DGAKI): Diejenigen Patienten mit schwerem Asthma, die zu unseren Ambulanzen kommen, sind solche, die wie in der Studie unter Hochdosis-ICS-LABA nicht gut kontrolliert sind und die eine deutliche Eosinophilie haben. Bei diesen Patienten ist die Erfahrung, dass man mindestens ungefähr 10 bis 20 mg Prednisolon pro Tag braucht, um das Asthma zu kontrollieren. Das heißt, bei den wenigsten Patienten reichen 2,5 mg oder 5 mg aus, um die Situation in den Griff zu kriegen. Wenn Sie sich also für 10 bis 20 mg entscheiden, dann nehmen Sie in Kauf, dass die Patienten auf die Dauer sämtliche Nebenwirkungen wie Diabetes, Hypertonus, Katarakt, Hautschäden und Blutungen bekommen.

Das sind so viele Nebenwirkungen, dass nicht nur aus unserer Sicht, derjenigen der deutschen Kollegen, sondern auch aus der internationalen Sicht der GINA diese Nebenwirkungen ethisch nicht akzeptabel sind. Deshalb kann man das keinem Menschen dann wirklich guten Gewissens zumuten, wenn es eine Alternative gibt, die diese Nebenwirkungen nicht hat. Wenn man natürlich dastünde und keine Alternative hätte, dann müsste man wahrscheinlich diese nebenwirkungsreiche Therapie in Kauf nehmen. Wenn man aber eine Alternative hat, die diese Nebenwirkungen nicht hervorruft, ist es unethisch, die Patienten mit dieser hohen Dosis zu behandeln, und deshalb ist es aus unserer Sicht auch nicht vertretbar, diese höher dosierte OCS-Dauertherapie als eine Vergleichstherapie anzusehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage? – Frau Bickel.

Frau Bickel: Was ist denn aus Ihrer Sicht eine Alternative?

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGP und DGAKI): Genau dies ist das Problem bei den Patienten mit schwerem Asthma, die zu uns kommen. Wir haben eben nicht all die Alternativen, die hier auf dem Papier vorhanden sind; denn wenn die Patienten zu uns kommen und wir sagen, eine Dauertherapie mit OCS ist aus ethischen Gründen keine Option, dann versuchen wir natürlich im klinischen Alltag eine Therapie mit Tiotropium – das ist in dieser Indikation ja auch zugelassen –, haben aber die Erfahrung, dass nur bei wenigen Patienten diese Therapie wirklich den großen Sprung nach vorne bringt. Bei den meisten Patienten ist die Wirkung dieses Tiotropiums leider nicht so, dass man das Ruder herumreißen kann.

Das zweite Problem ist: Beim Omalizumab, das auch zugelassen ist, haben wir eine sehr enge Fachinformation. Das heißt, sie beschränkt uns beim Omalizumab auf Patienten mit einem perennialen Allergen, einer Allergie, die sozusagen nachgewiesen ist; zudem müssen die Patienten noch in einem engen Spektrum von IgE sein. Das IgE zwischen 30 und 1.500 Einheiten ist ja nur das, was auf dem Papier steht; denn es ist ja auch noch gewichtsadaptiert zu dosieren. Das heißt, wenige Patienten fallen in diese Fachinformation von Omalizumab, sodass wir als Kliniker in der Praxis dann für diese Patienten keine Option haben. Wir können aus ethischen Gründen OCS in der höheren Dosis nicht vertreten, Tiotropium hilft bei vielen nicht und ist zudem möglicherweise manchmal mit Nebenwirkungen behaftet, damit, dass die Patienten einen trockenen Mund haben und es auch ablehnen. Dann haben wir für die meisten Patienten nicht die Zulassung von Omalizumab und stehen daher mit leeren Händen da. Deshalb ist die Anti-Interleukin-5-Therapie für diese Patienten die einzige Option, und deshalb ist auch das Studiendesign, dass man Placebo mit Anti-Interleukin-5 vergleicht, eine realistische, im klinischen Alltag häufig auftretende Situation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lommatzsch. – Nachfrage dazu? – Frau Bickel und Frau Müller, Nachfrage dazu. Anschließend werde ich in der Reihenfolge Frau Wieseler, Herr Mayer und Patientenvertretung das Wort erteilen.

Frau Bickel: Ich habe noch einmal eine Nachfrage, und zwar zum Stellenwert von Tiotropium. – Herr Professor Lommatzsch, ich habe Ihrer Stellungnahme entnommen, dass Sie Tiotropium in diesem Patientenkollektiv keinen so hohen Stellenwert beilegen; das habe ich auch der schriftlichen Stellungnahme so entnommen. Ich empfand das, was die Deutsche Atemwegsliga dazu gesagt hat – vielleicht habe ich es auch anders gedeutet –, als etwas widersprüchlich; sie sehen schon einen Stellenwert von Tiotropium bei diesen Patienten. – Vielleicht könnten Sie, Herr Professor Criée, dazu noch einmal etwas sagen.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGP/DGAKI): Tiotropium hat auf jeden Fall einen Stellenwert; das ist eine wertvolle Zusatzoption, die wir bei Patienten mit Asthma haben. Unsere Erfahrung ist aber die, dass dieses Tiotropium besonders dann gut wirkt, wenn die Patienten nicht den äußersten Schweregrad haben, sondern wenn sozusagen ein mittlerer Schweregrad vorliegt, sodass wir von den Atemwegen noch eine gewisse Dilatation bekommen, wo wir einen Effekt haben.

Die klinische Erfahrung sagt aber: Bei Patienten mit schwerem Asthma, mit einer bereits hochdosierten ICS-LABA-Therapie, haben wir bei einer ganzen Reihe von ihnen leider keinen ausreichenden klinischen Effekt, der zu einer relevanten Reduktion der Exazerbationsrate oder zu einer relevanten Besserung der Asthmakontrolle führen würde. Das heißt, dieses Medikament ist wertvoll und wird eigentlich immer auch probatorisch eingesetzt. Bloß müssen wir dann eben nach drei oder sechs Monaten auch zugeben, dass es oft nicht die Wirkung hat, die wir uns wünschen, und dann stehen wir sozusagen ohne eine Option da.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lommatzsch. – Herr Criée ist noch nicht da; ich sage dies nur fürs Protokoll, damit wir nachher nicht Herrn Lommatzsch als Herrn Criée protokollieren. – Dazu hatte sich Herr Dr. Heindl gemeldet. – Ich weiß nicht, Herr Professor Bergmann, haben Sie sich auch gemeldet? – Dann machen wir Heindl und Bergmann, dann hören wir Frau Müller, anschließend Frau Wieseler und Herrn Mayer, und danach erhält Herr Köhler das Wort. – Bitte schön.

Herr Dr. Heindl (Pneumologische Praxis Gauting): Ja, Grüß' Gott, meine Damen und Herren! Mein Name ist Stefan Heindl. Wie man an der Aussprache hört, komme ich aus Bayern. Ich bin niedergelassener Pneumologe, seit elf Jahren in Gauting bei München. Dort ist die große oberbayerische Lungenfachklinik. Dort bin ich 13 Jahre ausgebildet worden, und seit elf Jahren bin ich dort auch niedergelassen.

Bei der ganzen Diskussion stört mich als niedergelassenen Arzt, sozusagen an der Front, dass bei der Lektüre des Berichts des IQWiG die Distanz zum Patienten fehlt. Wir reden hier nicht vom normalen Asthmapatienten. Bei den schweren Asthmapatienten hat Herr Professor Lommatzsch vorhin auch noch etwas vergessen: Denken Sie an die Deckplatteneinbrüche durch die Kortisonwirkung. Das sind schwerstkranke, schwerstbehinderte Patienten, die Sie dadurch produzieren, und was haben Sie denn in der Hand? Es ist ja jetzt nicht das große Arsenal, das wir nicht beachten würden, sondern die haben bereits alles, auch das, was als Off-Label mit den Leukotrienantagonisten vorhanden ist; alles das ist längst ausprobiert. Das sind Patienten, die sehr häufig im Jahr kommen – das ist ja sehr individuell bei den Patienten –, mit Höchstdosen an Steroiden. Sie haben eine Pergamenthaut voller blauer Flecken, weil das kleinste Trauma zu einer Blutung führt. Das sind die Patienten, von denen wir reden.

Zu diesen schwammigen Begrifflichkeiten mit Exazerbation: Der Patient kommt doch nicht am Morgen zu Ihnen herein und sagt, grüß' Gott, Herr Doktor, ich hätte heute mal wieder Exazerbation, sondern der Patient giemt, pfeift und bekommt keine Luft. Das sind die Patienten, so, wie Sie sie haben.

Wenn Sie einem solchen Patienten sagen, jetzt nehmen Sie halt doch noch ein Tiotropium, dann nutzt ihm das nichts. Er muss also mit hochdosierten Steroiden wieder eskaliert werden, möglichst als Stoßtherapie. Sie dürfen nicht vergessen: Die Patienten sind zudem sehr häufig auch bei den Hausärzten, die dann eine Dauertherapie initialisieren, was weiß ich, die im Bereich von bis zu 60 mg/kg Körpergewicht gegeben wird und die den Zustand der Patienten noch einmal verschlechtert. Das ist das, was Sie draußen letztlich sehen. Wenn Sie das als vergleichbare oder als Vergleichstherapie sehen, dann fallen Sie vom Glauben ab.

Ich sage Ihnen ganz ehrlich: Wenn diese Option nicht zur Verfügung steht – – Ich habe auch schon drei Patienten mit einem Off-Label-Antrag für Omalizumab durchbekommen, wo man auch ganz klar sieht: Also, den tollen Erfolg bringt das auch nicht, wenn eben die Eosinophilie nicht da ist. Sie sind ja mittlerweile dankbar, wenn Sie Eosinophile haben, die Sie dann in der steroidfreien Zeit bestimmen können, dass sie über gewisse Levels sind, wenn die Patienten nämlich aus der Exazerbation herauskommen.

À apropos Exazerbation. Was ist denn Exazerbation? In der Studie wurde ja wenigstens einmal ein Ansatz gemacht, sodass man sieht: Verschlechterung, Gang zum Arzt, keine ausreichende Therapie. Aber wenn Sie die GINA-Leitlinien daraufhin anschauen, wie dort Exazerbation definiert ist, so können Sie danach nicht arbeiten. Sie haben einen schwerstkranken Patienten vor sich, der sagt, Herr Doktor, ich kriege keine Luft, bitte helfen Sie mir. Dem möchte ich keine OCS mehr geben; vielmehr habe ich mit Reslizumab zum ersten Mal ein Medikament in der Hand, mit dem ich Patienten helfen kann. Wenn Sie dann Patienten sehen, die Sie aus dieser Misere, aus dieser schweren Krankheit herausführen und die dann sagen, ich kann plötzlich wieder laufen, ich bin ein anderer Mensch, dann verstehen Sie, warum man als Arzt hier so vehement sagt: Dieses Medikament muss als Option erhalten bleiben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Heindl. – Jetzt haben wir Herrn Professor Bergmann, dann Frau Wieseler, Herrn Mayer, Frau Müller und Herrn Köhler. – Herr Professor Bergmann, Charité.

Herr Prof. Dr. Bergmann (Allergie-Centrum Charité): Mein Hintergrund, um hier zu sein, ist, dass ich seit zehn Jahren das Zentrum für schweres Asthma an der Charité leite, wo wir etwa 160 Patienten mit Omalizumab behandeln, über 60 inzwischen mit Nucala und mit Reslizumab nur wenige, nämlich nur fünf oder sechs, weil die Indikation dafür ja bei vielen Patienten gar nicht gegeben ist. Ich will nicht wiederholen, was von meinen klinischen Kollegen zur Schwere des Asthmas und den Auswirkungen auf das tägliche Leben bereits gesagt wurde. Ich glaube, das ist jedem bewusst; anderenfalls kann er sich das einmal angucken. Niemand von Ihnen hier im Raum würde, wenn er seit über zehn oder 20 Jahren an dieser Krankheit litte und alles gehabt hätte, was es auf dieser Welt zur Behandlung gibt, dann gerne noch auf Dauer eine höhere Dosis an Kortison nehmen. Wer das glaubt, ist nicht von dieser Welt. Alle wünschen sich: Herr Doktor, bitte kein Kortison in Form von Spritzen oder von Tabletten. Zum Inhalieren sagen sie ja; da werden die Höchstdosen ja gegeben.

Tiotropium wirkt natürlich, aber eben nicht bei allen. Das ist keine schlechte Substanz, sie ist gut, und sie wenden wir auch an, und Montelukast hat ja inzwischen praktisch jeder; davon sehe ich ja kaum noch Zusatznutzen.

Wenn wir sagen, wir bitten von klinischer Seite darum, dieser Substanz die Gelegenheit zu geben, ihren Zusatznutzen zu zeigen, dann unterstütze ich das vor folgendem Hintergrund. Die bisherigen Erfahrungen an etwa 60 Nucala-Patienten, die auch das Anti-IL-5 bekommen, zeigen, dass eine ganze Reihe von ihnen nach zwei, spätestens nach drei Wochen nicht mehr die Wirkung haben, die sie in den ersten 14 Tagen haben, und viele haben auch ein neues Leben unter dieser Substanz. Wir brauchen eine andere Substanz, die in der gleichen Richtung wirkt, aber die wir in der Dosierung individuell anpassen können. Das halten wir für ganz wichtig, weil viele inzwischen durch das Kortison ein-

fach dick geworden sind und natürlich die 100 mg subkutan nicht ausreichend sind. Wir sprechen hier von einer kleinen Gruppe, die aber von dieser Substanz, von Reslizumab, entscheidende Hilfe bekommen können.

Zu den Studien: Sie glauben doch wohl, dass die Studienärzte, die dabei waren, alles erfahrene Ärzte waren. Die jetzige Diskussion um die akute Exazerbation und um deren Vermeidung geht, wie eben gesagt wurde, zum Teil an der Praxis vorbei. Die Patienten mit schwerem Asthma möchten auf Dauer keine Kortisontabletten benutzen. Das hat schon mein Vater als Landarzt in Templin gemacht, einfach mehr Kortison zu geben, wenn es schlechter wurde; aber wir sind doch heute in einer anderen Welt. Wir möchten heute bei denen, die alles schon hatten und für die wir jetzt eine neue Substanzmöglichkeit haben, diese bitte in Anwendung bringen können. Der Kreis, der das bekommt, wird klein sein; aber diese Patienten werden dann auch wirklichen Nutzen davon haben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bergmann. – Jetzt haben wir Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Es sind jetzt bereits eine ganze Reihe von Punkten zur Sprache gekommen. Ich möchte noch einmal auf Ihr Statement zurückkommen, Herr Jünemann. Sie haben noch einmal dargelegt, warum Sie denken, dass die OCS-Therapie in der Studie eigentlich eine Therapieeskalation und nicht primär eine Behandlung von Exazerbationen war. Sie haben dazu angeführt, dass aus Ihrer Sicht nur zehn Patienten OCS als Exazerbationsbehandlung bekommen haben, weil nur bei zehn Patienten 50 mg angewendet wurden. Also, da würde ich mich schon sehr wundern: Sie haben 71 Patienten in der Studie, die nach Ihrer neuen Definition – Hospitalisierung, Notaufnahme – eine Exazerbation haben.

Ich gehe nicht davon aus, dass nur zehn dieser Patienten in der Studie eine Exazerbationsbehandlung erhalten haben. Das heißt, auch Patienten, die weniger als 50 mg bekamen, erhielten diese als Exazerbationsbehandlung. Sie sagen selbst, dass die Dosis, die da gegeben wurde, im Mittel bei 30 mg für fünf bis sieben Tage lag. Das ist eine klassische Pulsexazerbationsbehandlung, nicht aber eine Dauerbehandlung, wie sie in Stufe 5 nach GINA vorgesehen ist. Da hat Herr Bergmann oder Herr Lommatzsch – ich weiß es nicht mehr genau – von einer Dosierung von 10 bis 20 mg in dieser Patientenpopulation mit diesem Schweregrad gesprochen. Also, das passt irgendwie nicht zusammen. Entweder die Patienten sind in ihrer Studie nicht adäquat behandelt worden, was Exazerbationen angeht, oder die Behandlung, die vorgenommen wurde, war eine Exazerbationsbehandlung. Beides geht nicht.

Es wurde dann auch angesprochen – ich weiß nicht, ob von Ihnen oder einem der klinischen Experten –, dass die Eskalation primär bei Visiten stattgefunden habe und dass dies keine klassische Exazerbationsbehandlung sei, weil der Patient nicht warte, bis er bei einer Visite sei, um seine Exazerbation kundzutun. Das entspricht einfach Ihrem Protokoll und der Exazerbationsdefinition in Ihrem Protokoll: Die Ärzte waren angehalten, bei den Visiten die Patiententagebücher zu prüfen, die FEV1-Werte zu prüfen und dies bei entsprechenden Grenzen als Exazerbation zu definieren und zu behandeln. – Das entnehmen wir so Ihrem Protokoll, Herr Leyck Dieken. Wenn Sie denken, dass darin etwas anderes steht, dann müssten Sie das veröffentlichen, damit wir das abgleichen können.

Dann haben wir hier über die alternativen Therapiemöglichkeiten bei diesen Patienten geredet. Ich bin ein bisschen verwundert über die Statements aus der Klinik, dass Sie den Therapieoptionen, die nach der GINA-Leitlinie für diese Patienten vorgeschlagen werden, einen so geringen Stellenwert einräumen. Das passt bei mir nicht mit der Stellungnahme zusammen, die ja eine Fachgesellschaftsstellungnahme ist.

Ich weiß nicht, ob wir hier eventuell über unterschiedliche Patientenpopulationen reden, ob Sie also nicht generell über eine Patientenpopulation in Stufe 4 und 5 reden, sondern über eine andere Patien-

tenpopulation, die Sie, Herr Heindl, gegebenenfalls geschildert haben, die im Grunde genommen darüber hinaus sind und diese Therapieoptionen ausgeschöpft haben, sodass diese für sie nicht mehr zur Verfügung stehen. Generell ist Reslizumab zugelassen in Stufe 4 und 5, und da bestehen diese Therapieoptionen; genau sie sind in der Studie nicht eingesetzt worden.

Vielleicht noch ein Punkt: Sie haben auch darüber gesprochen, dass 50 Prozent der Patienten in der Studie keine OCS-Eskalation erhalten haben und deshalb offensichtlich auch nicht eskalationsbedürftig waren. Warum haben sie denn dann Reslizumab bekommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte für den Punkt antworten? – Dann hatte sich Herr Kannies noch gemeldet. – Vielleicht fangen Sie an, Herr Kannies. Sie hatten sich zum vorletzten Punkt bemerkbar gemacht.

Herr Dr. Kannies (Gemeinschaftspraxis Reinfeld): Mein Name ist Frank Kannies. Ich bin niedergelassener Hausarzt, kein Facharzt, arbeite in der Nähe von Lübeck, bin Allergologe und forsche seit 20 Jahren im Bereich des schweren Asthmas auch zusammen mit der europäischen Gruppe.

Ganz kurz zu Ihrem Hinweis: Ein schweres Asthma ist heutzutage nicht mehr schweres Asthma, genauso wie Asthma nicht mehr Asthma ist. Es gibt dabei verschiedene Untergruppen, und darin gebe ich Herrn Professor Lommatzsch durchaus recht: Tiotropium wirkt nicht bei allen Menschen mit schwergradigem Asthma. Es wirkt bei einer Untergruppe, ja, aber das sind in der Tat – da gebe ich ihm auch recht, aus klinischer Sicht, aus meiner hausärztlichen Sicht – wirklich wenige. Man teilt das heutzutage in das eosinophile Asthma, in das neutrophile Asthma, in das IgE-getriebene Asthma bronchiale auf, und da haben wir keine Option. Wir haben das Tiotropium, wir haben das Omalizumab, aber dies, wie gesagt, in einem ganz engen Rahmen.

Darauf, dass die Therapieoptionen, die wir heute mit dem Tiotropium haben, nicht eingehalten worden sind, sind wir heute schon ein paarmal eingegangen. Es war zum Studienzeitpunkt nicht zugelassen, und es ist in keinerlei Weise mit irgendwelchen Richtlinien vereinbar, zwei New Chemical Entities im Rahmen einer einzigen Studie miteinander zu verbinden. Das darf man nicht tun. Das durften wir vor 20 Jahren nicht, und wir dürfen es heute auch nicht. Von daher konnte das aus formeller Sicht, aus ethischer Sicht und aus klinischer Sicht überhaupt nicht so erfolgen. Darauf, dass Omalizumab ausgeschlossen wurde, ist Herr Jünemann schon ausführlich eingegangen.

Ein weiterer Punkt: Als Hausarzt kann ich nur noch einmal dafür plädieren. Ich sehe ja viele Menschen, ich sehe ungefähr 120 Leute am Tag. Angesichts der Patienten, die orale Steroide aus unterschiedlichen Gründen als Dauertherapie oder auch als Impulstherapie, bekommen müssen, sei es aus rheumatologischer Sicht, aus dermatologischer Sicht, aus pneumologischer Sicht, angesichts der Folgeerkrankungen, die sich daraus in Bezug auf Herzerkrankungen, auf Gewichtszunahme, die Entwicklung einer schlafbezogenen Atmungsstörung, auf Herzinfarkt, auf Schlaganfälle entwickeln, angesichts der ganzen Folgen, die sich daran anschließen, müssen wir wirklich für jede einzelne Substanz dankbar sein, die wir zur Verfügung haben, um dort irgendwie Steroide einzusparen. Da gebe ich auch einem Vorredner völlig recht; ich glaube, Herr Stefan Heindl brachte das ein: Den Nutzen für den Patienten habe ich hier bisher noch gar nicht gehört. Die Reduktion im Bereich der Symptome ist bisher völlig untergegangen. Die Time-to-Exazerbation ist völlig untergegangen. Das spielt eine Ries Rolle, und die Patienten, die ich kenne, die ich behandle, auch mit IL-5-Antikörpern, profitieren extrem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Herr Jünemann zur Beantwortung, dann – nur noch einmal, um die Rednerliste in Erinnerung zu rufen – Herr Mayer, Frau Müller, Herr Köhler, Herr Geßner. – Also jetzt Herr Jünemann, bitte.

Herr Dr. Jünemann (Teva): Ja, noch einmal als kurze Erläuterung dazu: Auch die zVT sieht ja vor, dass die Eskalation patientenindividuell erfolgt und nicht generalisiert. Deswegen sind wir der Meinung, dass in der Studie eben eine patientenindividuelle Eskalation möglich war und auch regelhaft offensichtlich bei etwa der Hälfte der Patienten durchgeführt worden ist, wenn klinisch erforderlich. Eine nicht klinisch erforderliche Exazerbation mit OCS wäre aus ethischen Gründen ja gar nicht verantwortbar und wird auch von GINA nicht empfohlen. Die GINA sagt ausdrücklich, dass die OCS-Therapie nur für einzelne Patienten infrage kommt, nicht aber als Regeltherapie.

In der Frage der Abgrenzung Exazerbationstherapie versus Controller-Therapie haben wir in der Tat mit der Schwierigkeit zu tun – das ist von den Experten ja auch betont worden –, dass die Exazerbation kein so klar umrissenes Ereignis ist. Wenn wir in unserer Stellungnahme darauf hingewiesen haben, dass nur zehn Patienten tatsächlich die Dosis von 50 mg erreicht haben, dann heißt das ja nicht, dass alle anderen nicht im Rahmen einer Exazerbation behandelt worden sind, die Mehrzahl der Patienten aber offensichtlich aufgrund der klinischen Charakteristika. Eine Dauer von im Mittel vier Wochen ist sicherlich keine typische Exazerbationsbehandlung im Sinne einer akuten Exazerbation. Bei der OCS-Erhöhung war die Therapiedauer sogar noch deutlich höher; auch das entspricht nicht einer Exazerbationsbehandlung. Dass zwei Drittel der Patienten im Rahmen von klinischen Visiten ganz regulär eskaliert worden sind, heißt dann eben, dass es sich nicht um akute Notfallsituationen gehandelt hat. Wenn ich die Exazerbation als akutes Ereignis nehme, passt dies hier sicherlich nicht ins klinische Bild. Aufgrund dieser zugegebenen Unschärfe in der Abgrenzung haben wir im Dossier ja auch auf den Endpunkt der Therapieeskalation verzichtet und eben die vorab vorgenommene Definition von Exazerbation als Hospitalisierung, ungeplante Arztbesuche, Notfallbehandlung verwendet und als Endpunkt dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Herr Mayer, Frau Müller, Herr Köhler, Herr Geßner, Frau Bickel, Herr Schultz. – Bitte schön, Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich hätte zwei bis drei Fragen. Eine Frage richtet sich an Herrn Jünemann, die Frage, die meines Erachtens auch Frau Wieseler gestellt hat. Sie hatten ja vorhin gesagt, dass knapp 50 Prozent der Patienten mehr oder weniger stabil waren, weil von denen nur weniger als 4 Prozent Exazerbationen hatten. Daraufhin hat Frau Wieseler die Frage gestellt: Sind sie dann im Label, im Anwendungsgebiet von Reslizumab? Die Frage ist ja: Wenn sie stabil sind, sind sie dann eigentlich überhaupt als im Label befindliche Patienten eingeschlossen worden? Frau Wieseler hat die Frage auch gestellt; ich würde sie wiederholen wollen.

Die zweite Frage ging eigentlich gleichzeitig an Professor Bergmann und Professor Lommatzsch, aber auch an Herrn Dr. Heindl. Sie haben vorhin ein Postulat für diese hier zu beurteilende Substanz gestellt und gesagt, dass OCS keine Alternative sind. Aber es geht ja um die Beurteilung einer Studie zu Zeiten vor Reslizumab. Was hätten Sie mit einem Patienten, der unter Asthmasymptomen leidet – mehr oder weniger ausgeprägt, akut, symptomatisch oder eben nur eine Lungenfunktionsverschlechterung oder möglicherweise nur geringgradig schlechter –, vor der Verfügbarkeit von Reslizumab gemacht? Hätten Sie gesagt, ich muss Sie leider wegschicken, ich kann nichts machen, es sei denn, du nimmst OCS? Wäre das für den Patienten okay gewesen?

Dann ist die Frage: Gibt es da keine Abstufung? Es gibt ja, wie gesagt, eine Hochdosis. Wenn er wirklich maximal symptomatisch ist, steigt man mit Hochdosis ein, und man reduziert relativ schnell wieder, oder man sagt, na ja, die Symptome werden wahrscheinlich nicht besser werden, ich steige jetzt erst einmal mit 20 Milligramm ein und reduziere dann möglicherweise in den nächsten eins, zwei, drei Monaten auf eine Cushing-Dosis. Ich kann mich erinnern, dass wir in der letzten Anhörung zu einer ähnlichen Substanz einen AkdÄ-Vertreter hier hatten, der gemeint hat, eine intermittierende Kurzzeittherapie mit OCS wäre schon in dem Bereich von zwei bis drei Monaten; anschließend würde man sich wieder bemühen, den Patienten OCS-frei zu kriegen.

Ferner interessiert mich die Abgrenzung zwischen Ihrer gedachten Eskalationstherapie, der Kurzzeittherapie – so sehe ich das –, und einer Exazerbationstherapie. Wo sehen Sie da den zeitlichen Grenzrahmen? Die Frage richtet sich an die Kliniker. Spielt sich eine Eskalationstherapie in einem Monat ab? Ich hatte es so aufgefasst, dass es eher darum geht, die Patienten über zwei, drei Monate nach häufigeren Exazerbationen wieder stabil zu kriegen, ohne Exazerbation, und dann zu gucken, die OCS wieder auszuschleichen. Also, da geht mir ein bisschen der medizinische Verstand ab.

Wie gesagt, eine Frage richtet sich an den Herrn Jünemann bezüglich In-Label-Therapie, und außerdem geht es noch einmal um die Frage: Was war vor dieser Substanz in der OCS-Therapie gang und gäbe?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir mit Herrn Jünemann an und kommen dann zu den Praktikern.

Herr Dr. Jünemann (Teva): Es handelt sich hier um eine In-Label-Therapie. Zunächst einmal sind wir uns mit dem IQWiG über die Auswahl der Patientenpopulation einig; da scheint es nicht einmal eine Diskrepanz zu geben.

Warum ist es eine In-Label-Therapie? Diese Patienten hatten ja alle eine nicht optimale Asthmakontrolle mit einem ACQ > 1,5 und alle eine Exazerbationsvorgeschichte mit dem Einschlusskriterium mindestens einer Exazerbation in den vergangenen zwölf Monaten. Tatsächlich lagen die Patienten in den beiden Studien im Mittel bei etwa 2,2 bzw. 2,3 Exazerbationen. Es waren also durchaus Patienten, die kein kontrolliertes Asthma hatten; aber sie hatten ein stabilisiertes Asthma, und in einem solchen Fall bezieht sich der Abwägungsprozess selbstverständlich immer darauf, ob eine solches stabiles Asthma akut OCS-therapiebedürftig ist oder nicht. Das bezieht, wie die Kliniker hier auch gesagt haben, natürlich auch Nebenwirkungsfragen mit ein. Deswegen ist es nicht regelhaft so, dass ein Patient, nur weil er in einem Score ein unkontrolliertes Asthma hat, automatisch eine OCS-Therapie, verbunden mit allen Nebenwirkungen, tatsächlich bekommen sollte. Trotzdem hat er ein unkontrolliertes Asthma, und das ist therapeutisch natürlich nicht zufriedenstellend. Insofern ist es weiterhin notwendig, hierfür Therapiealternativen mit entsprechend geringeren Nebenwirkungen zu haben. – So viel zu diesem Teil der Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt zu der Frage an die Praktiker, was vorher war. Eben hatte sich auch Herr Dr. Geßner gemeldet, ebenso Herr Schultz, dann würde ich Herrn Lommatzsch oder Herrn Bergmann bitten. Dann könnten wir diese drei Herren dazu hören. – Wer möchte beginnen?

Herr Prof. Dr. Bergmann (Allergie-Centrum Charité): Vielen Dank. – Da ich unter den klinischen Kollegen mit Abstand der Gesichtsälteste bin, ergreife ich das Wort.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das weise ich mit Abscheu und Empörung zurück.

(Heiterkeit)

Herr Prof. Dr. Bergmann (Allergie-Centrum Charité): Entschuldigung. – Herr Mayer, Sie stellen die ganz interessante Frage: Was haben wir denn vorher gemacht? Also, in der Antike hat man Fuchslunge auf Rotwein getrunken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das hört sich gut an, ja.

Herr Prof. Dr. Bergmann (Allergie-Centrum Charité): Das hört sich gut an, dreimal täglich, das war schon ganz ordentlich. Das hat man an der Charité übrigens bis 1750 gemacht; damals hat man sich beklagt, dass aus der Schorfheide nicht genügend Füchse geliefert wurden. – Nein, man hat natürlich immer alles gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ging das nicht, wenn man den Rotwein hochtitriert hat?

Herr Prof. Dr. Bergmann (Allergie-Centrum Charité): Vielleicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung. – Wir kommen jetzt wieder zum Ernst der Sache zurück.

Herr Prof. Dr. Bergmann (Allergie-Centrum Charité): Mein Vater als praktischer Arzt hat meiner Mutter, die schweres Asthma hatte, Theophyllin gegeben, und sie ist dann daran während der Theophyllin-Gabe gestorben. Man hat immer alles genommen, was sozusagen auf dem Tisch war; heute sind wir glücklicherweise von diesen hohen i.v.- Theophyllin-Gaben weg. Nein, wir haben immer alles genommen, was in unserem Sinne möglich und notwendig war. Nach dem Reslizumab werden hoffentlich wiederum noch ganz andere Dinge kommen.

Wenn wir bis jetzt in der Praxis immer nur die oralen Steroide für die akute Exazerbation oder für die dauerhafte Exazerbation genommen haben – – Wir sind ja hier in einem sehr theoretischen Wortspiel. In der Praxis haben Sie Patienten, die noch eine FEV1 von 50 oder 40 Prozent haben und die alles bekommen, was auf dem Markt vorhanden ist, und dann sind sie eben auf eine Kortisondosis eingestellt. Sie mag, wie Herr Lommatzsch sagte, bei 10 mg sein; andere sind aber bei 30, 40 mg, wieder andere bei 100 mg täglich und haben dann immer noch Beschwerden. Angesichts dessen glauben wir, sie sind vielleicht Prednisolon-resistent. Aber sie stehen ja unter einer hohen Dauerdosis, und dann kommen sie an und sagen, Herr Doktor, ich habe gehört, da gibt es vielleicht etwas anderes. Wir messen die Eosinophilen, wir stellen fest, ja, das gehört zu der kleinen Gruppe, wo wir es in Betracht ziehen könnten. Dann geben Sie es oft auch als Versuch: Passiert dann etwas? Wenn sie dann glücklich sind, reduzieren Sie das orale Steroid, und das ist dann für alle Seiten eine wunderbare Lösung. – Wir haben immer alles gegeben, was wir hatten, Herr Mayer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Vielen Dank. – Herr Bergmann, ich würde es genauso machen; Ich bin auch Kollege. Aber in der Studie hatten doch eben nicht alle Patienten OCS. Das ist für mich eine gewisse Diskrepanz. Es wurden über 39 so behandelt, und dies wurde teilweise wohl nur im Rahmen der Exazerbation, also einer kurzfristigen, wirklich deutlich symptomatischeren Klinik, etabliert. Aber letztendlich geht es darum und war die Frage: Was hat man bei Patienten mit unkontrolliertem schwerem Asthma ohne Reslizumab gemacht? Sie haben es richtig gesagt: Man hätte, wenn es notwendig gewesen wäre, OCS etabliert. Aber die Frage ist: Waren die Patienten jetzt hier zu wenig krank, als dass man das OCS als Dauertherapie akzeptiert hätte? Meine beiden Eltern bekamen aus anderen Gründen ebenfalls lange eine OCS-Dauertherapie. Ich kenne die Nebenwirkungen sehr gut, Vollmondgesicht und alle anderen klinisch und phänotypisch schlimmen Sachen.

Aber etwas anderes ist es, OCS kurzzeitig einzunehmen, wenn man differenzieren kann, keine Luft zu bekommen oder einen dicken Hals zu kriegen. Ich sage jetzt einmal ganz subjektiv: Dann kriege ich lieber einen dicken Hals als keine Luft. Wenn ich das möglicherweise nur temporär einnehmen muss und dann wieder gucken kann, ob ich herauskomme, dann probiere ich es wahrscheinlich schon. Ich kann mir nicht vorstellen, dass jemand OCS nicht probieren und lieber Dyspnoe erleiden würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lommatzsch.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGP/DGAKI): All diese OCS-Versuchstherapien, von denen Sie sprechen, haben die Patienten längst hinter sich. Sie haben ja Exazerbationen gehabt, sie kennen diese Versuchstherapien. Was man jetzt noch machen könnte, wäre, OCS versuchsweise als Dauertherapie zu geben. Das wäre der nächste Versuch bei diesen Patienten. Aber es ist ja dieses Postulat,

dass man sagt: Das Kind muss erst in den Brunnen fallen, damit ich versuche, es vielleicht aus dem Brunnen herauszuholen.

Wir sind der Meinung: Wenn jemand häufiger Exazerbationen hat, also immer wieder Prednisolon-Stöße erhält, dann ist der nächste Schritt leider nur noch die Dauertherapie. Natürlich kann man immer fordern, erst einmal Schäden zu sehen: Er soll erst blind werden, die Katarakt möchte ich haben, und dann gehe ich herunter. Wir sind aber der Meinung: Wenn jemand häufiger Stöße braucht und dann der Kliniker sagt, aus meiner Erfahrung geht nur eine OCS-Dauertherapie, dann ist es keine Option, diese OCS-Dauertherapie zu probieren. Aber eine Stoßtherapie haben die Patienten hinter sich. Dies sind ja Patienten, die sozusagen zyklisch laufen; das weiß jeder, der sich mit eosinophilem Asthma beschäftigt. Es sind Patienten, die einen Prednisolon-Stoß bekommen, woraufhin es ihnen wunderbar geht; dann geht es ihnen eine Weile gut, und dann wird es wieder schlechter. Nach 30, 40 Tagen geht es wieder so schlecht, dass sie wieder einen Stoß brauchen. Das geht immer herauf und herunter, danach kann man die Uhr stellen. Wenn Sie einen solchen Patienten haben, dann wissen Sie als Praktiker, dass er nur eine OCS-Dauertherapie haben kann, um das in den Griff zu kriegen. Wir sind der Meinung, diesen Versuch einer Dauertherapie über mehrere Jahre kann man den Patienten heutzutage ersparen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich will jetzt nur in Erinnerung rufen, dass Sie sich bei aller Kritik, die hier geäußert worden ist, im Einklang mit der von uns definierten und bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden, denn wir sagen ja immer nur, gegebenenfalls OCS. Das heißt, hier steht an keiner Stelle, weder bei der ersten Therapieeskalationsstufe noch bei der dritten, zwanghaft OCS, sondern immer nur „gegebenenfalls“, weil wir eben diese Limitation auch sehen und bei der Bewertung eines anderen Wirkstoffes ja gerade die Senkung von OCS-Dosen als patientenrelevanten Vorteil anerkannt haben. Damit wir hier nicht über Phantome diskutieren, will ich das an dieser Stelle sagen.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGP/DGAKI): Da haben Sie recht. Der Punkt war bloß: Die Kollegin vom IQWiG hat ja gesagt: Wir haben mehrere Optionen, –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGP/DGAKI): – und sie hat das aus ihrer Sicht mechanisch gesehen: Wir haben die Optionen alle im Werkzeugkasten, aber was Sie genau sagen, ist „gegebenenfalls“. Für alle drei Optionen gilt, dass das eben nicht für jeden eine Option ist. Wir sind nicht in einer Maschinenfabrik, sondern wir sind vor Patienten, bei denen wir die Option oft nicht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weil ich mich hier auch nicht als Vorsteher einer Maschinenfabrik definiere, haben wir auch „gegebenenfalls“ in unsere zVT hineingeschrieben – dies nur, damit wir wissen, worüber wir reden.

Jetzt wollten wir dazu noch etwas von den Klinikern Herrn Geßner und Herrn Schultz hören, und dann würde ich gern die Fragestellerliste weiter abarbeiten, damit wir irgendwann auch einmal zu einem Ende kommen. – Herr Geßner, fangen wir mit Ihnen an.

Herr PD Dr. Geßner (Gemeinschaftspraxis Leipzig): Ich bin Pneumologe und möchte nicht wiederholen, was meine Vorredner gesagt haben, aber im Endeffekt auf zwei Punkte der Versorgungsrealität eingehen. In diesem Zusammenhang muss man zwei Sachen sagen. Die Exazerbationen sind die Hauptprobleme, die ich sehe, wenn meine Patienten kommen. Das sind Ereignisse, und sie kommen meistens alle ein, zwei Monate, und zwar dann, wenn sie die Exazerbation haben. Bei ihnen machen wir nicht, wie in GINA niedergeschrieben, fünf Tage 50 mg, und dann ist es gut. Vielmehr sind das diejenigen – das ist es auch, was dargestellt wurde –, die mindestens einen Monat hochdosiert das

Kortison langsam ausschleichend bekommen oder es anderthalb Monate bekommen, und dann sind die Patienten immer ganz froh, wenn es besser geworden ist. Sie bleiben in dem Glauben, dass es jetzt für eine längere Zeit so bleibt – die Hoffnung beim Patienten stirbt ja eigentlich immer zum Schluss –, und dann kommt wieder diese Exazerbation, wieder der Schub, wieder das Brummen und Giemen. Das ist dann der Anlass, dass man wiederum eine Eskalation in der Prednisolon-Therapie in höheren Dosen vornimmt. Meines Erachtens ist dies hier beschrieben worden, und das ist die Realität. Auch das ist eine Dauertherapie; denn sie gehen ja nie unter 7,5 oder 5 mg. Selbstverständlich versucht man das aus dem Wissen von Rheuma und anderen Erkrankungen um die Spätfolgen von hoch dosiertem Kortison heraus zu vermeiden. Meines Erachtens ist das durchaus keine Stoßtherapie im Sinne von GINA, sondern etwas ganz klar anderes.

Bei einem zweiten Aspekt möchte ich mich jetzt ein bisschen zum Patientenanwalt machen: Ich sehe ja die Patienten: Sie gehen arbeiten, dann sind sie wieder krank und fallen wieder vier Wochen lang aus, und schließlich stehen die vor mir und sagen: Herr Doktor, was können wir denn bitte machen? Ich werde sonst rausgeschmissen, wenn ich ständig krank bin. Ich wage mich ja gar nicht, zu Ihnen zu kommen, weil ich dann wieder rausfliege.

Hier ist es einfach so – das sehe ich im Alltag –, dass man mit dieser Therapie einer wirklich geringen Zahl von Patienten helfen kann, und ich denke, man muss immer sehen, dass sie wahrscheinlich wirklich bloß die Spitze des Eisberges sind. Also, es ist nicht die breite Masse. In der Anwendung des Präparats habe ich gesehen, dass ich in der Lage bin, diesen Patienten so zu helfen, dass sie eigentlich wieder arbeitsfähig werden, dass sie im Endeffekt aus einem Jemand, der Leistungen aus dem System benötigt, in eine Position kommen, dass sie wieder arbeiten gehen, ein Jahr lang keine Ausfälle haben, gar nichts, und dass sie glücklich sind. Diesen meines Erachtens ganz wichtigen Aspekt dürfen wir an dieser Stelle nicht außer Acht lassen.

Als Letztes ist zur Diskussion zum Tiotropium Folgendes zu sagen: Wir dürfen nicht Äpfel mit Birnen vergleichen. Orale Steroide und vor allem auch die Anti-IL-5-Therapie sind eine klassisch antientzündliche Therapie. Das heißt, wir machen eine Therapie, um die Entzündung, die Ursache des Asthmas, einzugrenzen und zu bekämpfen. Das Tiotropium mag auch einen antientzündlichen Charakter haben, ist aber hauptsächlich eine bronchienerweiternde, also eine dilatatorische Therapie, die gar nicht dieses antientzündliche Potenzial hat, das wir hier mit dieser neuen Therapie in der Hand haben, und zwar ohne die Kortisonnebenwirkungen. Dies ist ein Aspekt, warum man das Ganze aus meiner Sicht nicht einfach alles in einen Topf werfen kann. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Geßner. – Jetzt Herr Dr. Schultz, dann Herr Köhler, Patientenvertretung, dann Frau Müller, Frau Bickel. Danach ist im Augenblick das Ende der Rednerliste; aber ich nehme gern noch Meldungen entgegen. – Bitte schön.

Herr Dr. Schultz (Pneumologische Praxis Berlin): Ich kann all das, was die Kollegen sagen, nur bestätigen. Ich bin selbst seit knapp 30 Jahren in der Praxis hier in Lichterfelde.

Wir haben relativ differenzierte Patienten, die mit mir diskutieren. Da wird die Therapie nicht von mir angesetzt, indem ich einfach sage, wir geben jetzt 30 mg Kortison, sondern sie diskutieren mit mir: Was müssen wir denn machen? Kommen wir vielleicht auch ohne Kortison hin? Das sind trotzdem schwere Asthmatiker, sie sind unbefriedigend therapiert, aber nicht in dem Sinne, wie Sie schreiben, das wäre eine unzureichende Therapie. Das ist eine Therapie, die mit den Patienten besprochen ist, die nicht zu dem gewünschten Effekt geführt hat, aber deswegen eben nicht unzureichend ist.

Wir sind als niedergelassene Lungenärzte oder auch als Allgemeinmediziner natürlich an die vorhandenen Leitlinien gebunden, und wir haben Leitlinien, die sich widersprechen. Wir müssen überlegen: Gehen wir nach GINA, geben wir zum Beispiel Montelukast bei einem Therapieschweregrad nach GINA von 3, 4 oder 5, oder handeln wir nach dem, was der G-BA sagt, wir müssen bzw. dürfen beim

leichten bis mittelschweren Asthma Montelukast geben, müssen es aber in dem Moment, da der Zustand schlechter wird, wieder absetzen? Das heißt, wir müssen immer individuell mit dem Patienten entscheiden. Wir können fragen, warum das Montelukast beim mittelschweren Asthmatiker wirkt, es aber, wenn sein Zustand dann noch schlechter wird, nicht mehr wirkt, sodass wir es ihm wegnehmen. Das heißt, wir müssen tatsächlich patientenindividuelle Entscheidungen treffen; dazu müssen wir quasi von einem schönen Raum wie hier zurück ins Sprechzimmer gehen und mit den Patienten darüber diskutieren.

Deswegen ist es immer so eine Geschichte, wenn man fragt: Warum ist die Therapie nicht schon früher eskaliert, oder hätte man noch eskalieren können? Die Patienten sagen: Ich bin unzufrieden mit meinem Asthma, ich kann mich nicht mehr richtig belasten – wir haben ja auch noch die nicht medikamentösen Therapiemaßnahmen –, aber ich will kein Kortison. Deswegen hat man natürlich nach oben noch eine Möglichkeit, aber sie schöpft man halt nicht aus, wenn es im Gespräch zwischen Arzt und Patient so sein soll.

Als schwierig empfinde ich auch das Thema Eskalation und Exazerbation. Ich bin selber auch Studienarzt, wir haben ein Studienzentrum dabei, wir sehen also auch die neuen Präparate, und wir sehen diese Patienten extrem früh; denn sie rufen bei jeder Kleinigkeit an und kommen außerordentlich schnell, was manchmal in der täglichen Praxis auch schön wäre, damit wir die Patienten quasi vor der Exazerbation sehen und eine Eskalation durchführen können, damit es nicht zu einer Exazerbation kommt. Das heißt, die Begrifflichkeit, was noch Eskalation und was bereits Exazerbation ist, verschwimmt in der Klinik, vor allen Dingen im Rahmen von Studien, weil diese Patienten anrufen und sagen: „Mein Peak-Flow ist heruntergegangen. Soll ich schon kommen oder nicht?“ Das heißt, sie warten nicht immer bis zum nächsten regulären Besuch, sondern kommen auch manchmal eher, und dann haben wir eine Eskalation. Wenn sie zwei Wochen warten würden, vielleicht auf einen Termin in der Praxis, dann hätten sie eine Exazerbation. Also ist das immer eine schwierige Sache, wenn man den Patienten im Vordergrund sieht.

Ich wollte auch noch einmal auf die Frage eingehen, welche sonstigen Therapiemöglichkeiten es gäbe. Herr Bergmann hat natürlich Geschichten erzählt, die wir heute nicht mehr machen. Wir haben natürlich noch Theophyllin-Präparate, die immer wieder einmal da sind oder dann plötzlich aus der Therapieempfehlung verschwunden sind. Aber wir greifen natürlich nach jedem Strohalm und gucken dann durchaus nicht immer nach Schema Fragen, indem wir sagen, wir behandeln sie zwei Monate, drei Monate, sondern wir gucken: Ist das Befinden des Patienten meinetwegen im Rahmen seiner Pollensaison schlechter geworden, müssen wir also die Behandlung mit Steroiden nur über vier Wochen machen, oder ist sein Zustand im Rahmen seiner Exazerbation oder der Kältezeit schlechter geworden, sodass wir es vielleicht etwas länger machen müssen?

In diesem Winter hatten wir relativ viele Patienten, die sozusagen aus ihrem Infekt überhaupt nicht herauskamen, manche auf niedrigem Niveau, aber sozusagen ständig mit Asthmabeschwerden zu tun hatten, während manch andere drei, vier schwerste Exazerbationen bekamen, sodass man diese Patienten länger behandeln muss. Dazu gehört nicht nur die Leitlinie, dazu gehört nicht nur, was Sie als G-BA vorgeben, sondern auch ein bisschen ärztliche Kunst, und sie hat man dann, wenn man doch ein paar Jahre in der Praxis ist und auch schon ein wenig graue Haare bekommen hat, sodass man dann quasi aus allem schöpfen kann. Wir haben natürlich ein paar Möglichkeiten, aber freuen uns, wenn wir auf die letzte Möglichkeit, die wir haben, nämlich das Kortison als systemisches Medikament, so lange wie möglich verzichten können oder, wenn wir es gegeben haben, jetzt vielleicht verzichten können, denn ich bin der festen Überzeugung, dass wir für die etwa 5 bis 10 Prozent der schweren Asthmatiker, die wir haben – das ist ja nicht die ganz große Gruppe –, im Laufe der nächsten Jahre immer mehr Medikamente haben werden, bei denen sozusagen der Schlüssel zum Schloss passt und wir sagen können: Okay, die können wir damit behandeln, und damit brauchen wir nicht mehr die großen Nebenwirkungen des Kortisons. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Schultz. Graue Haare kriegen wir auch. Das ist also kein Spezifikum der ärztlichen Praxis. – Herr Köhler, Patientenvertreter, dann Frau Müller, Frau Bickel, Frau Wieseler und Herr Professor Lommatzsch. – Bitte schön, Herr Köhler.

Herr Köhler: Tatsache in Deutschland ist, dass die häufigste Kündigungsgrundlage in der freien Wirtschaft Krankheit ist. Als Patientenvertreter frage ich einmal, was von den Klinikern bei schwerkranken Asthmatikern in der Dauertherapie als ethisch angesehen wird, in welcher Dosierung man dann OCS ethisch ärztlich vertreten kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lommatzsch, das machen Sie? – Dann können Sie Ihre Wortmeldung sofort mit abarbeiten.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGP/DGAKI): Dann kann ich die gleich mit erledigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Dann sind wir ja schon beim nächsten Punkt. Dann eskalieren wir unser Vorgehen.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGP/DGAKI): Die Frage, welche OCS-Dosis ethisch vertretbar ist, ist natürlich extrem schwierig. Aus meiner Sicht sollte man versuchen, um jeden Preis unterhalb der Cushing-Dosis zu bleiben. Das ist meine Meinung; das ist aber nichts Neues. Aus meiner Sicht kann man mehr als 7,5 mg in der Dauertherapie nicht vertreten, weil man zwar das Asthma unter Kontrolle bekommt, aber dem Patienten andere Erkrankungen neu produziert, die ihn dann wieder vom Berufsleben fernhalten. Wenn die Patienten anschließend im Rollstuhl sitzen, können sie halt auch nicht mehr richtig zur Arbeit gehen, weil sie Frakturen haben. Eine Definition von ethisch vertretbaren OCS-Dosen gibt es aus meiner Sicht nicht. Aber für mich ist der Grenzwert 7,5 mg; darüber ist es für mich nicht vertretbar.

Meine Wortmeldung war noch einmal für die Kollegin vom IQWiG bestimmt. Sie sieht ja in ihren formalen Unterlagen, dass wir verschiedene Optionen für diese Patienten haben und dass die GINA natürlich auch sagt, dass wir verschiedene Optionen haben. Aber die GINA sagt ebenso – dies sehen wir auch so –, dass wir im Prinzip vor einem Werkzeugkasten stehen und darin unterschiedliche Gerätschaften haben, die wir anwenden können, die wir aber naturgemäß nicht jedem geben können. Das ist sozusagen damit vergleichbar, dass Sie angesichts von Kreuzschraubenzieher, normalem Schraubenzieher und Inbusschlüssel auch nicht sagen können, nur deshalb, weil ich im Kasten Inbusschlüssel habe, Kreuzschraubenzieher und verschiedene andere Schraubenzieher, kann ich das auf jede Öffnung anwenden. Vielmehr habe ich einen Werkzeugkasten und muss individuell zu demjenigen Werkzeug greifen, das passt. Deshalb ist das Argument nicht in Ordnung, dass man sagt: Sie haben doch einen Werkzeugkasten, nutzen Sie bitte alle Schlüssel, die darin sind. Wir können als Kliniker nur diejenigen Schlüssel nehmen, die zum Schloss passen, und das muss man in der klinischen Praxis sehen. Deshalb kann man nicht formal immer auf den Werkzeugkasten verweisen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Müller, dann Frau Bickel, Frau Wieseler und Frau Grell.

Frau Dr. Müller: Ich will es kurz machen, weil eigentlich schon viel diskutiert wurde. Ich hatte eigentlich eine Nachfrage zu Ihnen, Professor Lommatzsch, zu Beginn und auch zu dem, was Sie jetzt gesagt haben. Außerdem möchte ich noch einmal ganz kurz auf etwas zurückkommen, was Herr Mayer angesprochen hatte, nämlich die Frage: Was wurde gemacht, bevor es Reslizumab gab?

Sie haben gesagt, Professor Lommatzsch, Tiotropium sei für viele Patienten problematisch, für manche sei es wirksam, aber es komme nicht für viele infrage; Omalizumab sei aufgrund der Zulassung sozusagen sehr eingeschränkt anwendbar. Außerdem hatten Sie am Anfang gesagt – korrigieren Sie mich –, dass mindestens 10 bis 20 mg in der Eskalation des Steroides notwendig wären, um wirksam

zu sein; so habe ich das verstanden. Jetzt haben Sie gesagt, unterhalb der Cushing-Schwelle, also unterhalb 7,5 mg in der Dauertherapie, genau – ich hatte das auf die Eskalation bezogen –, und zudem, dass es heutzutage unethisch wäre, das zu machen, wenn es andere steroidfreie Optionen gäbe. Diese Option, von der Sie ja dann sprechen, ist das, worüber wir hier sprechen, nämlich Reslizumab.

Jetzt ist meine Frage einfach noch einmal: Was war, bevor es das gab, und wie können Sie sicher sein? Also, wir kennen Steroidnebenwirkungen sehr gut. Reslizumab hat ja nun auch Signale für Malignome, was nicht so ganz ohne ist, und zwar breit gestreut, nicht in bestimmten Bereichen, sondern wirklich überall. Ich frage Sie, ob Sie sicher sein können, dass all dies die Alternative einer höher dosierten Steroidtherapie unethisch macht und vor welchem Hintergrund das zuträfe. Im Grunde genommen sagen Sie ja: Man kann dann gar nicht mehr einen Vergleich angucken, weil es eigentlich jetzt schon unethisch ist.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGP/DGAKI): Zuerst will ich kurz zu den OCS-Dosen Stellung nehmen. Ich habe gesagt: Die Patienten, die bei uns ein schweres Asthma haben, haben im Mittel einen Bedarf an 10 bis 20 mg; das ist ein Mittelwert. Herr Heindl sagte völlig richtig, dass wir daneben Patienten haben, die 100 oder 150 mg brauchen; das sind natürlich ganz extreme Patienten. Es ging aber um einen Mittelwert von 10 bis 15 mg, und es war keine Eskalation, sondern eine Dauertherapie, die die Patienten brauchen, im Mittel 10 bis 20 mg; das ist ein Mittelwert. Wir haben viele Patienten, die darunter liegen, aber auch einige, die sehr weit darüber liegen. Ich habe von einem Mittelwert gesprochen, einer Dauertherapie. Das war nicht die Eskalation mit 20 mg, sondern ich habe gesagt, von der Erfahrung her laufen die Patienten im Mittel mit 15, 20 mg, wenn sie kein Biologikum bekommen.

Die zweite Frage war eben: Was haben wir früher gemacht? Das ist das, was die Kollegen auch schon sagten: Wir haben alles angewandt, was möglich war, und wir sind darüber hinausgegangen, indem wir eben Off-Label-Anträge gestellt haben. Damals haben wir oft, wenn wir Prednisolon ausgereizt hatten, wenn wir Theophyllin ausgereizt hatten, wenn Montekulast drin war, wenn alles drin ist, dann zum Beispiel Off-Label Omalizumab beantragt, obwohl es gar nicht im formalen Label war, was dann oft von der Krankenkasse abgelehnt wurde, weil es eben nicht In-Label war. Das heißt, vor der Zeit der Anti-Interleukin-5-Biologika haben wir alles gemacht, was geht, und sind auch bis in den Off-Label-Bereich gegangen, sind aber natürlich trotzdem oft gescheitert, weil das alles nicht half.

Was ich noch kurz dazu sagen will, ist auch schon angeklungen: Für jene einzelnen Patienten, die dann sozusagen nur noch die Option der Anti-Interleukin-5-Therapie haben, ist es dann nicht mehr nur ein kleiner Zusatznutzen, sondern es bedeutet wirklich eine Veränderung der Lebensqualität. Ich halte es für sehr interessant, dass Patienten, die sich aufgrund ihres Bildungshintergrundes verbal sehr unterschiedlich äußern können, alle in diesem Spektrum sagen: Mein Leben hat sich geändert. Ich habe ein anderes Leben. – Es ist nicht eine kleine Verbesserung, dass sie jetzt einen Meter mehr laufen können, sondern sie sagen: Mein Leben hat sich vollständig verändert. Das heißt, wir haben hier Substanzen, die das Leben der Patienten in seiner Qualität verändern, für eine kleine Gruppe.

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

Frau Bickel: Ich habe noch einmal eine Frage zur Alternative Omalizumab. Einer der Kliniker hat eben ausgeführt, dass auch nicht jeder Patient mit eosinophilem Asthma, der jetzt für die Therapie mit Reslizumab infrage kommt, dann auch für die Therapie mit Omalizumab infrage kommt. Könnten Sie da irgendwie Prozentzahlen angeben, für wie viel Prozent der Patienten Omalizumab eine Alternative für dieses Anwendungsgebiet darstellt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer beantwortet das? – Herr Bergmann.

Herr Prof. Dr. Bergmann (Allergie-Centrum Charité): Nein, das ist nicht zu vergleichen. Omalizumab ist für das allergische Asthma bestimmt. Da spielen die Eosinophilen keine Rolle. Diese Menschen haben seit Kindheit ihr Asthma, hatten erst einen Heuschnupfen und kommen dann in das allergische Asthma hinein. Das ist eine spezielle Gruppe; sie bekommen nicht Anti-IL-5. Der Anti-IL-5-Patient ist eher derjenige, der sein Asthma erst mit 40, 50 Jahren bekommen hat, der gar keine Allergie und kaum Sensibilisierungen hat, sodass hier zwei Gruppen auseinandergehen. Daneben haben wir noch andere Gruppen, für die wir noch gar keine Medikamente haben. Da denke ich an das leukozytäre Asthma oder das Gewichtsasthma. Das ist also nicht zu vergleichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Bickel.

Frau Bickel: Habe ich das jetzt richtig verstanden, dass Omalizumab für die Patienten im Fall eosinophilen Asthmas keine Alternative darstellt?

Herr Prof. Dr. Bergmann (Allergie-Centrum Charité): Ja, das haben Sie richtig verstanden. Das sind zwei Gruppen, die von der Indikation her zu trennen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann machen wir weiter. – Frau Wieseler und dann Frau Grell.

Frau Dr. Wieseler: Herr Lommatzsch, vielen Dank für das Bild mit dem Werkzeugkasten. Ich glaube, wenn wir das am Anfang gehabt hätten, wäre die Diskussion einfacher gewesen. Man kann es meines Erachtens tatsächlich so sehen, dass auch in den Guidelines in Stufe IV und V eine Reihe von Werkzeugen angeboten wird, die eben abhängig vom jeweiligen Patienten eingesetzt werden. Genau das ist in der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit dieser patientenindividuellen Eskalation abgebildet. Ich meine, da sind wir überhaupt nicht auseinander. Es gibt eben diese verschiedenen Optionen, die abhängig von den Charakteristika der Patienten eingesetzt werden sollen.

Unser Problem besteht darin, dass sich in den Studien, die uns vorliegen, keine Werkzeuge befanden. Wir haben als einziges Werkzeug in der Studie, das eingesetzt wurde, das OCS. Deshalb konzentriert sich die Diskussion hier derart auf das OCS, weil nämlich die Behandlung mit Omalizumab und Tiotropium in der Studie nicht stattgefunden hat; das stand aus dem Werkzeugkasten nicht zur Verfügung. Jetzt dreht sich die ganze Diskussion hier um folgende Frage: Ist der Schraubenzieher OCS als Eskalation angewendet worden, oder wurde er ausschließlich in der Exazerbationsbehandlung verwendet? Wie gesagt, wir haben die Studie so eingeschätzt, dass eben dieser Werkzeugkasten nicht zur Verfügung stand und deshalb diese Studie nicht geeignet ist, die Fragestellung zu beantworten.

Ich habe noch eine Frage an das Unternehmen. Sie haben für die Studie 3082 Daten vorgelegt, in denen Sie sagen, dass von den Patienten in dieser Studie mehr als 50 Prozent für Omalizumab geeignet sind. Entsprechende Daten haben Sie für die zweite Studie nicht vorgelegt. Wie viel Prozent aus der Studie 3083 sind für Omalizumab geeignet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Erstens Herr Professor Lommatzsch zum Werkzeugkasten und zweitens der pU zur Studie.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGP/DGAKI): Grundsätzlich ist es so, dass vielleicht nicht alle Werkzeuge darin lagen. Aber hier muss man sehen: Das ist eine Klientel von Patienten, die Herr Bergmann schon gerade beschrieben hat. Es sind Patienten, die typischerweise nicht das klassische allergische Asthma aus der frühen Kindheit haben, sondern es sind Patienten, die ein eosinophiles Asthma haben. Bei diesen Patienten sind diese anderen Werkzeuge selten einzusetzen. Wenn Sie eine Studie nehmen, bei der sozusagen das eine Werkzeug im Kasten ist und die anderen, die selten zum Einsatz kommen, nicht darin sind, dann bildet dieser Werkzeugkasten trotzdem für die meisten Patienten die Realität ab. Sie können natürlich sagen, für die einzelnen Wenigen hätte man noch ei-

nen Schraubenzieher darin haben können. Aber für das Gros der Patienten war dieser Werkzeugkasten in der betreffenden Situation richtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer antwortet für den pU? – Ja, Herr Jünemann.

Herr Dr. Jünemann (Teva): Zur Frage der Teilpopulation, die für IgE infrage kommt: Sie hatten hier die Daten für die Studie 3082 zitiert. Für die Studie 3083 wurden die IgE-Daten nicht erhoben; deswegen kann ich hierzu keine Zahl nennen.

Bei der Abschätzung der Population ist aber zu berücksichtigen, dass hier die Werte eben bedeuten: Die Patienten hatten einen gewissen IgE-Titer, entsprechend dem Gewichtskorridor. Das heißt natürlich noch nicht, dass sie alle dann auch klinisch im Sinne der Zulassung automatisch geeignet wären. Den Fakt, dass eben noch eine ganze Reihe von weiteren Voraussetzungen dann tatsächlich zum Tragen kommt, hatte Herr Professor Bergmann ja schon betont. Aus epidemiologischen Daten wissen wir, dass etwa 20 bis 25 Prozent der Patienten, die ja eigentlich, wie dargestellt, von der Indikation her unterschiedlich sind, einen solchen Überlappungsbereich darstellen, in dem es sowohl allergische Genese des Asthmas wie auch eine eosinophile Beteiligung gibt, die also sozusagen aus epidemiologischer Sicht theoretisch eine solche Teilpopulation wären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe noch eine Nachfrage, weil das eben nicht beantwortet worden ist: Was macht der pU, um das auch von den Zulassungsbehörden adressierte Malignitätsrisiko zu überprüfen? Darauf hätte ich gern noch eine Antwort. Kann das jemand jetzt ad hoc machen? Dann würde ich nämlich gern in der Rednerliste fortfahren, weil wir hier einfach einmal einen Cut machen müssen. – Bitte schön.

Herr Dr. Jünemann (Teva): In den placebokontrollierten Studien gab es ein statistisch nicht signifikantes Signal von 0,58 versus 0,27 Prozent, was Malignome angeht. Auch in der Open-Label-Extension-Studie sind Malignome beobachtet worden. Da hier keine Placebovergleichsgruppe zur Verfügung steht, wurde dies mit einem Datenregister von vergleichbaren Patienten gegengerechnet, und auch hier gab es kein statistisch signifikantes Signal. Trotzdem ist dies natürlich eine Sache, die sehr ernst zu nehmen ist und die wir auch mit großer Sorgfalt beobachten. Wir haben alle Daten der EMA vorgelegt, die zu einer positiven Nutzen-Risiko-Bewertung gekommen ist, im Rahmen des Risk-Management-Planes aber natürlich weitere Daten erwartet, die erhoben werden. Das ist eine PAST-Studie, deren Protokoll am 13. Februar 2017 an die EMA übermittelt worden ist, in der dies systematisch verfolgt werden wird. Weiterhin werden Sicherheitsdaten aus laufenden Phase-III-Programmen natürlich auch zur Beurteilung dieses Risikos mit herangezogen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Jetzt Frau Grell, Herr Schultz, Herr Kannies, Frau Bickel, und dann müssen wir irgendwann zu Potte kommen. – Frau Dr. Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Ich habe drei Fragen, darunter eine relativ einfache. Vielleicht könnte mir der pU erklären, was in der Fachinformation mit „Eosinophilie im Blut größer gleich 400 hoch minus eins“ gemeint ist.

Die zweite Frage richtet sich mehr an die klinisch tätigen Kollegen: Die Atemwegsliga hat darauf hingewiesen, dass die Leitlinien Sputum-guided Treatments enthalten. Was machen Sie in der Klinik? Beide Hersteller haben hier, ohne dass man das wirklich rational ableiten kann, unterschiedliche Werte angesetzt, was die Eosinophilenanzahl angeht. Wie gehen Sie damit um?

Die dritte Frage: Wenn man sich in der Fachinformation einfach einmal die Nebenwirkungen ansieht, erscheint die Verträglichkeit unterschiedlich. Deckt sich das mit Ihren ersten Erfahrungen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer beginnt? – Der pU. Bitte schön, Herr Jünemann.

Herr Dr. Jünemann (Teva): Die erste Frage bezog sich auf die Fachinformation. Wenn ich Ihre Frage richtig verstanden habe, wollten Sie wissen, warum in der Fachinformation „400 Zellen je Mikroliter hoch minus 1“ steht. „Mikroliter hoch minus 1“ als andere Schreibweise für „eins durch Mikroliter“ heißt ja nichts anderes als 400 Zellen pro Mikroliter. Möglicherweise im Sinne der besseren Verständlichkeit für nicht mathematisch geübte Personen sollte man das redaktionell vielleicht lieber in „durch Mikroliter“ umarbeiten. Wir werden das sicherlich gerne aufgreifen. Es ist zwar richtig, aber möglicherweise führt es zu Verwirrung. Es sollte ein kleines Ding sein, das entsprechend in der nächsten Version dann auch anders dargestellt zu haben.

(Zuruf: Und der Wert, worin er begründet ist!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das ist klar. Das geht jetzt an die Kliniker. – Herr Bergmann oder Herr Lommatzsch, wer macht es? – Herr Bergmann.

Herr Prof. Dr. Bergmann (Allergie-Centrum Charité): Ich beantworte die Frage nach der unterschiedlichen Zahl der Eosinophilen: Bei den Nucala haben wir 140 Zellen pro Mikroliter, jetzt bei den neuen 450. Das ist einfach zu beantworten. Bei Reslizumab wird es in der Dosierung nach Körpergewicht gegeben. Das heißt, hier haben wir eine deutlich höhere Dosierungsmöglichkeit, die dann auch höhere Zellzahlen reduziert, sodass sie dort zur Wirkung kommt, während wir bei dem Nucala -Anti-IL-5-Präparat mit nur 100 mg pro Monat wirklich nur niedrigere Eosinophilenzahlen abdecken können. Die Differenz liegt also in der unterschiedlichen Ausgangslage des Patienten.

(Zuruf: Die Sputum-Frage!)

Sie hatten nach dem Sputum gefragt. – Die Zahl von Eosinophilen im Sputum repräsentieren durchaus die Zahlen der Eosinophilen im Blut, sodass wir die Zahlen im Sputum nicht brauchen; vor Jahren haben wir das einmal gemacht. Aber das brauchen wir nicht.

(Herr Dr. Heindl [Pneumologische Praxis Gauting]: Und sie sind in der Praxis überhaupt nicht zu machen!)

– Zudem ist das sehr schwierig durchzuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Heindl hat dazwischengerufen – ich sage dies, damit wir es protokollieren können –, sie seien in der Praxis überhaupt nicht zu machen.

(Herr Dr. Heindl [Pneumologische Praxis Gauting]: Entschuldigung!)

– Ordnung muss sein. Aber wir haben es ja jetzt wieder in einem geordneten Rahmen. – Frau Dr. Grell, war das okay?

Frau Dr. Grell: Ja. Wir legen ja sonst so viel Wert auf Leitlinien. Warum steht das in Ihrer Leitlinie? Das steht in GINA drin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Heindl.

Herr Dr. Heindl (Pneumologische Praxis Gauting): Das frage ich mich auch oft. Aber – –

(Heiterkeit)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Siehst du! Wir auch!

Herr Dr. Heindl (Pneumologische Praxis Gauting): Aber wissen Sie, Sie kennen ja den Elfenbeinturm. Da werden viele Dinge entschieden, die Sie in der Praxis – – Sie werden ja nicht danach gefragt.

Ich stelle Ihnen die Gegenfrage: Was glauben Sie, wie schwierig das zu machen ist? Ich sage Ihnen einmal, wie das funktioniert: Da kommt ein Laborfahrer, der einmal am Tag das Material für das Labor

bei Ihnen abholt. In der Klinik wird das aufgearbeitet oder aufbereitet und ist sofort im Labor; bei mir kommt er und fährt das Ganze über die Autobahn nach Augsburg. Das sind schätzungsweise 70 km. Jetzt überlegen Sie sich: Der Laborfahrer, der im Sommer eine ganze Region abklappert, hat eine Kühltruhe im Wagen, und so wird das Ganze transportiert. Es ist unmöglich, dies aus der Praxis so zu machen, es geht nicht. Zudem brauchen Sie bestimmte Labore. – Es ist also in der Praxis nicht realisierbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es müffelt bis hierher; aber bitte, Frau Grell, vertiefen Sie jetzt nicht die Transportprobleme im Raum Augsburg. Das kann Stau im Sommer, das kann Glatteis im Winter sein, manchmal kippt er auch die Böschung herunter. Darauf kommt es am Ende nicht an.

Über Elfenbeintürme können wir uns unterhalten. Was mich an Ihrer Äußerung nur freut, Herr Heindl: Sie hatten eben gesagt, der G-BA ist ein Stück weit weg von der Versorgungspraxis. Wenn es dann die Fachgesellschaften, die die Leitlinien ausarbeiten, auch sind, dann sind wir ja schon wieder in guter Gesellschaft. – Frau Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Sie haben in Ihrer Stellungnahme so erfrischend geschrieben, Herr Heindl, dass es Ihnen ums schwere Asthma geht. Die Frage ist: Welche Bedeutung haben für Sie eigentlich die Eosinophilen? Dass diese Untersuchung des Sputums fernab von validierten Bestimmungsmethoden ist, brauchen wir hier gar nicht zu diskutieren; da gebe ich Ihnen ja völlig recht. Dass GINA es fordert, ist ja auch spannend. Aber die Frage ist: Gucken Sie überhaupt noch auf die Zahlen, oder sind sie völlig irrelevant?

Herr Dr. Heindl (Pneumologische Praxis Gauting): Selbstverständlich gucke ich darauf; das sagte ich vorher auch. Ich bin ja mittlerweile froh, bei diesen schwerkranken Patienten Eosinophile zu finden. Sie müssen sich einmal angewöhnen, ein Screening-Verfahren auch in der Praxis zu machen. Das heißt, bei allen schweren obstruktiven Atemwegserkrankungen bestimmen Sie ein Alpha-1-Antitrypsin, bestimmen Sie die Absolutzahl Eosinophile und machen Sie die Allergiediagnostik, damit Sie wissen, was Sie haben. Wenn Sie dann einen dieser schwerstkranken Patienten finden, der Eosinophile erhöht hat, sind Sie froh, eine Therapieoption anzubieten; denn dafür ist jetzt etwas da. Wenn ich dann noch weiß, dass ich das Sputum nicht aufarbeiten muss, sondern quasi ein Aliud im Blut habe, dessen Aussagekraft durch Studien bestätigt ist – ja, was will ich denn noch mehr?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Lommatzsch.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGP und DGAKI): Ich muss nur ganz kurz ergänzen, dass GINA das Sputum nicht fordert; das ist keine korrekte Aussage, bei allem Respekt. Es ist so, dass bei GINA steht, dass man es im Sputum bestimmen kann oder im Blut bestimmen kann. Es ist eine Option; es ist keine Forderung nach Sputum.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Das ist meines Erachtens jetzt nicht der zentrale Punkt, ohne jetzt etwas abwürgen zu wollen. – Herr Schultz, Herr Kannies, Frau Bickel und dann die Zusammenfassung.

Herr Dr. Schultz (Pneumologische Praxis Berlin): Ich verspreche, dass ich mich nur ganz kurz äußere. Ich wollte nur zu den Damen von der KBV noch etwas sagen, welche Therapiemöglichkeiten wir hatten. Ich habe vorhin die Sache mit dem Schlüssel und dem Schloss erwähnt; Herr Professor Lommatzsch hat daraus die Kiste gemacht, den Werkzeugkasten, und jetzt komme ich zur Kreissäge.

Ich habe noch Zeiten miterlebt, als Patienten mit schwerem Asthma Zytostatika bekamen, Zellgifte, Endoxan, weil wir nicht mehr wussten, wie wir sie behandeln sollten. So ganz lange, Herr Lommatzsch, liegt die Zeit der Thermoplastie beim schweren Asthma auch noch nicht zurück. Das heißt, da wurden Patienten von innen per Bronchoskop sozusagen verglüht oder durch Hitzeverfahren behan-

delt. Das sind Extremvarianten der Behandlung, Ausdruck der Hilflosigkeit der Mediziner beim schweren Asthma, so würde ich fast sagen. Deswegen sind wir froh, wenn wir darauf quasi nicht zurückgreifen müssen. Also, auch da gab es schon immer noch ein paar extreme Therapiemöglichkeiten, auf die wir aber bitte nicht mehr zurückgreifen wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist, glaube ich, auch nicht der Punkt. Der Punkt ist doch derjenige, dass wir hier den Mehrwert eines neuen Wirkstoffes in irgendeiner Form beurteilen müssen, und da müssen wir gegenüberstellen, was die zVT bis dato gewesen ist, bevor das Zeug vom Himmel gefallen ist. Dass es dafür kein allgemeingültiges Rezept derart gibt, dass man sagt, 100 mg Kortison rein, bis die Leute dann am Ende im Rollstuhl hereingefahren werden, ist doch ganz klar. Deshalb haben wir auch drei verschiedene Eskalationsstufen definiert und haben innerhalb dieser Eskalationsstufen unterschiedliche Wirkstoffe formuliert, gegebenenfalls dann eben in Kombination mit OCS, und darum geht es doch nur.

Es geht hier um die Frage: Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt worden? Dass dies nicht nach Schema F gehen kann, dass man die Leute nicht in ethischer Weise in irgendeiner Form „kaputtbehandeln“ darf, darum geht es doch gar nicht. Die Fragestellung zielte doch gerade darauf ab, diese Feindifferenzierung hinzubekommen, damit wir eben sagen können, ob es, wenngleich das IQWiG gesagt hat, es sei nicht umgesetzt, möglicherweise doch umgesetzt worden ist. Vor diesem Hintergrund – ich sage dies nur, damit wir uns hier nicht auf ein Level begeben, angesichts dessen Sie dann nachher herausgehen und grummeln, die wollen da jetzt 100 mg Kortison geben – geht es hier wirklich darum, Folgendes herauszuarbeiten, und das ist, glaube ich, gelungen, indem eben gesagt worden ist: Die bisherigen Therapieoptionen stoßen irgendwo an ihre Grenzen, und da kann man nicht einfach alles obendrauf und alles gleichzeitig geben. – Das mache ich beim Heimwerken; deshalb bleiben bei mir auch die Bilder nicht hängen. Ich nehme immer alles aus dem Werkzeugkasten, aber das ist eben auch nicht immer zielführend. Aber meine letzte Bemerkung soll diese Anhörung natürlich nicht zusammenfassen. – So, und jetzt Herr Kannies und Frau Bickel.

Herr Dr. Kannies (Gemeinschaftspraxis Reinfeld): Es ist eigentlich nur ein ganz kurzer Hinweis: Die patientenoptimierten Therapien sind auch im Rahmen dieser beiden Studien so durchgeführt worden, wie sie zum damaligen Zeitpunkt verfügbar waren; mehr gab es damals nicht. Von daher ist sie ja durchaus durchgeführt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich würde doch gerne diesen Widerspruch mit Omalizumab aufklären. Auf der einen Seite habe ich jetzt von den Klinikern gehört, das ist keine Therapiealternative; der Hersteller sagt aber, 50 Prozent kommen dafür infrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): In der einen Studie; bei der zweiten kann er es nicht quantifizieren.

Frau Bickel: Er kann es nicht quantifizieren. Da möchte ich jetzt gerne doch noch einmal von den Klinikern hören – – Sagen wir es einfach so: Ich empfinde es jetzt als Widerspruch. Klären Sie mich doch noch einmal in Bezug auf Omalizumab auf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte Frau Bickel aufklären? – Herr Bergmann.

Herr Prof. Dr. Bergmann (Allergie-Centrum Charité): Ich verstehe den Widerspruch nicht. Ich versuche es noch einmal ganz kurz: Derjenige, der ein allergisches Asthma mit dem Nachweis einer Allergie gegen ein ganzjähriges Allergen hat, also nicht etwa Pollen oder etwas anderes, sondern Schimmelpilz oder Katze oder etwas anderes Ganzjähriges, und der ein erhöhtes IgE hat, der nicht

raucht, nicht ein bestimmtes Gewicht überschreitet und der nicht in einem bestimmten Altersbereich ist, kann Anti-IgE bekommen, wenn er auch Exazerbationen hat usw. Der andere Patient ist derjenige, der ein nichtallergisches Asthma hat, ein Asthma, das in der Regel eben erst im späteren Lebensalter aufgetreten ist, der ein normales IgE hat, der keine Sensibilisierung hat, die von klinischer Bedeutung ist, der eine erhöhte Anzahl von Eosinophilen hat und der in den letzten zwölf Monaten mindestens zwei Exazerbationen mit dem Einsatz von oralen Steroiden hatte. Das sind zwei verschiedene Gruppen. Es kann Überlappungen bei Patienten geben, die sozusagen zunächst ein allergisches Asthma hatten, bei denen aber im Laufe ihres Lebens diese Allergie nicht mehr von Bedeutung ist, sodass es dann quasi ein Mischasthma ist, wobei die nichtallergische Komponente die größte Bedeutung hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, aber da stellt sich für mich als unbefangenen Betrachter die Frage, ob der pharmazeutische Unternehmer in der 3082er-Studie die falsche Population eingeschlossen hat; denn er hat ja gesagt, 50 Prozent sind dann entweder diese sehr seltenen Mischasthmafälle, die Sie jetzt beschreiben, die aber nach dem, was Sie eben vorgetragen haben, die Versorgungsrealität nicht abbilden. Es ist vom pU eben klipp und klar auf Frage von Frau Wieseler gesagt worden: In der 3082er sind eben 50 Prozent der Patienten, die sich für die Alternative eignen, und in der 3083er ist es nicht quantifizierbar.

Das ist der Widerspruch, den Frau Bickel anspricht. Das Erste klang ja ganz plausibel, wenn nicht die Antwort des pU auf die Frage von Frau Wieseler gewesen wäre. – Wer möchte? – Ja, Herr Leyck Dieken.

Herr Dr. Leyck Dieken (Teva GmbH): Ich fasse mich ganz kurz. Erstens. Das ist nicht die Aussage, die wir hier in der Studie gemacht haben; vielmehr haben wir die IgE-Werte gemessen. Wie Herr Lommatzsch bereits dargestellt hat, kommen weitere Konsiderationen dazu, ob Omalizumab einsetzbar gewesen wäre oder nicht. Die IgE-Werte alleine haben diese Prozentangabe gegeben. Das ist nicht eine Prozentangabe zur Indikationsstellung für diese Gabe. – Zweitens sage ich kurz: Wir haben eben nicht zwei Mabs in einer Studie verbinden wollen; dies zum Thema Werkzeugkasteneinschränkung.

(Herr Prof. Dr. Lommatzsch [DGP/DGAKI]: Kann ich ganz kurz noch etwas dazu sagen? – Verzeihung!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt machen wir es einmal Reihe nach: Frau Wieseler, dann Herr Lommatzsch.

Frau Dr. Wieseler: Also, Sie haben bei dieser Auswertung das IgE und das Gewicht berücksichtigt; Sie bezeichnen das als Omalizumab illimitable. Es mögen weitere Kriterien hinzukommen. Das wird aber sicherlich diesen Prozentsatz nicht auf Null fahren. Ich meine, wir haben ja eben – ich glaube, Herr Lommatzsch war es – aus epidemiologischen Studien zitiert, dass es eine ungefähr 20-prozentige Überlappung in diesen Patientenpopulationen gibt. Das schließt sich also nicht aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann sind wir jetzt bei 20 Prozent. – Jetzt Herr Lommatzsch, bitte.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGP/DGAKI): Genau das ist der Punkt, dass wir hier nämlich Gesamt-IgE-Werte haben. Wir brauchen ein spezifisches IgE, wir brauchen ein perenniales, relevantes Allergen, und deswegen können wir nicht sagen, wie viel Prozent von diesen 50 Prozent infrage kommen. Das wird ein Bruchteil davon sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Niemand mehr? – Gut. Wer fasst zusammen? – Möchten Sie, Herr Leyck Dieken? Viel Spaß. – Nein, die entscheidende Frage ist ja bereits zur zVT – –

Herr Dr. Leyck Dieken (Teva GmbH): Herr Professor Hecken, Herr Müller, meine Damen und Herren, herzlichen Dank für die offene, meines Erachtens um die Dreh- und Angelpunkte kreisende Diskussion, die von Anfang an gut herausgearbeitet gewesen sind.

Ich glaube, Sie haben das noch einmal gut gesagt: Es gibt verschiedene Eskalationen der Asthma-therapie. Die Patienten waren durchschnittlich in beiden Studien über 18 Jahre behandelt. Es ist mir wichtig, hier noch einmal zu betonen, dass in dieser langen Patientenkarriere der angesprochene Werkzeugkasten natürlich bereits mehrfach durchwandert wurde. Ich halte es für nachvollziehbar, dass wir eine nicht zugelassene Therapie wie Tiotropium damals nicht anbringen konnten und einen zweiten Antikörper ebenfalls nicht in die Studie genommen haben, um dort eine Klarheit der Antikörperwirkung zu haben. Dennoch sahen wir meines Erachtens Patienten vor uns, die an sich therapeutische Erfahrung mit dem bisherigen Arsenal hatten.

Wir haben zweitens mit dem Thema 400 Eosinophile, so meine ich, einen Cut-Off-Wert genommen, der sehr gut validiert ist und bei dem wir davon ausgehen, dass er als Prädiktor für Exazerbationen bei schwerem Asthma eben auch publiziert und belegt ist. Daher haben wir meines Erachtens hier über die wichtigen Fragen diskutiert.

Reslizumab beeinflusst das Entzündungsgeschehen grundlegend, stellt eine neue Therapieoption für einen sehr umschriebenen Kreis von Patienten mit schwerem Asthma dar und zeigt nach unserer Meinung in der Zulassungspopulation einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie. Dieser Effekt zeigt sich sowohl im Bereich der Lungenfunktion – wir haben nämlich 130 ml mehr FEV1 –, er zeigt sich in der Asthmakontrolle bei 39 Prozent Verbesserung, er zeigt sich in der Lebensqualität der Patienten, was uns an dieser Stelle noch einmal wichtig ist zu betonen; denn dort gibt es mittlerweile wirklich die vielen von den Klinikern gern geschilderten klaren Äußerungen, egal aus welcher sozialen Schicht, und er zeigt sich in der Verminderung von Krankenhauseinweisungen und Notfallaufnahmen sowie ungeplanten Arztbesuchen um circa 40 Prozent. Wir werden dieses Medikament, wie Sie sehen, sehr gezielt gelabelt einsetzen. Das wird von wenigen Fachleuten bei einer sehr umschriebenen Indikation getan werden, die, wie auch in der Population und von allen Beteiligten in der Runde bestätigt, eine sehr umschriebene Population sein wird, und ich glaube, dass die Angelpunkte hier heute miteinander diskutiert wurden.

Ich danke Ihnen sehr für die Möglichkeit dieser Anhörung. Im Namen von Teva bedanken wir uns sehr für den heutigen Morgen. – Danke vielmals, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank an alle, die sich an der Diskussion beteiligt haben, insbesondere herzlicher Dank an die Kliniker.

Wir werden das, was jetzt hier auf den Tisch gelegt worden ist, selbstverständlich noch einmal hinsichtlich der Frage zu beurteilen und zu wägen haben, ob zVT umgesetzt ist oder nicht, und werden dann die daraus abzuleitenden Folgerungen zu ziehen haben. – Ich fand es spannend und sage vor diesem Hintergrund noch einmal Dank an Sie alle. Wir schließen die Anhörung an dieser Stelle.

Schluss der Anhörung: 12.53 Uhr