

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

## **hier: Wirkstoff Fluticason/Umeclidinium/Vilanterol**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 9. Juli 2018  
von 11:00 Uhr bis 12:32 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Berlin-Chemie AG:**

Frau Eicke  
Herr Dr. Limberg

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

Herr Schwedler  
Herr Dr. Zehendner

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Chiesi GmbH (Chiesi):**

Frau Dr. Reimann  
Herr Dr. Rellin

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

Frau Dr. Dr. Berchtold  
Herr Dr. Hennig  
Frau Dr. Mohrlang  
Herr Dr. Welte

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

Herr Dr. Berschneider  
Frau Dr. Hagedorn-Peinz

Angemeldeter Teilnehmer von der **Deutschen Atemwegsliga e.V. (Atemwegsliga):**

Herr Prof. Dr. Criée

Angemeldeter Teilnehmer von der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP):**

Herr Dr. Kardos

Angemeldeter Teilnehmer aus der **Pneumologischen Praxis Berlin-Lichterfelde:**

Herr Dr. Schultz

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Melchior  
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses im §-35a-Verfahren. Wir haben als Basis der heutigen mündlichen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Mai 2018, die Sie kennen. Das Verfahren zeichnet sich durch einen mehrfachen Wechsel der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus. Das ist sicherlich ein Punkt, über den wir noch sprechen werden.

Im Verfahren haben Stellungnahmen abgegeben zum einen GlaxoSmith Kline GmbH & Co. KG als pharmazeutischer Unternehmer, zum anderen die Deutsche Atemwegsliga sowie die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, dann Herr Dr. Schultz hier aus Berlin, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Novartis Pharma GmbH, Chiesi GmbH, Berlin-Chemie AG und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss für unser Protokoll der guten Ordnung halber wieder die Anwesenheit feststellen: Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für Glaxo, müssten Frau Dr. Dr. Berchtold, Herr Dr. Hennig, Frau Dr. Mohrlang und Herr Dr. Welte da sein – jawohl. Dann müssten für Berlin-Chemie Frau Eicke und Herr Dr. Limberg da sein – jawohl –, für Boehringer Herr Schwedler und Herr Dr. Zehendner – ja –, dann für Chiesi Frau Dr. Reimann und Herr Dr. Rellin – ja. Entschuldigt ist Herr Professor Criée von der Deutschen Atemwegsliga. Ferner müsste Herr Dr. Kardos von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin da sein – jawohl –, dann Herr Dr. Berschneider und Frau Dr. Hagedorn-Peinz von Novartis – jawohl – und Herr Dr. Schultz hier aus Berlin – jawohl –, und Frau Melchior und Herr Dr. Rasch vom vfa sind auch beide da.

Ich weise der guten Ordnung halber darauf hin, dass wir Wortprotokoll führen. Nennen Sie deshalb bitte jeweils Name, entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft oder was auch immer, wenn Sie das Wort ergreifen, und benutzen Sie das Mikrofon. Ich gebe zunächst wie üblich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, einleitend zur Dossierbewertung des IQWiG und zu den aus seiner Sicht maßgeblichen Punkten Stellung zu nehmen.

Wir sollten auf alle Fälle – das ist eine Frage, die insbesondere nachher an die Kliniker geht – über die Frage sprechen, ob bei Patienten mit unzureichender Wirkung einer Kombination aus LABA/ICS der Einsatz einer Kombination LABA/LAMA adäquat ist und ob es Patienten gibt, für die gegebenenfalls eine direkte Eskalation auf eine Dreifachkombination LABA/LAMA/ICS notwendig ist. Das ist ja eine Fragestellung, die eben auch die Bewertung von Studien berührt.

Weiter wäre spannend, darüber zu diskutieren, wie der Stellenwert von ICS im Anwendungsgebiet COPD eingeschätzt wird und ob davon ausgegangen werden kann, dass bei dem Großteil der Patienten in der IMPACT-Studie eine patientenindividuelle Therapieoptimierung mit LABA und LAMA und gegebenenfalls ICS erfolgt ist. Das wäre dann auch noch eine Fragestellung, die mit den Klinikern zu erörtern wäre, wie aus ihrer Sicht der Stellenwert einer solchen Dreifach-Fixkombination im Versorgungsalltag im Anwendungsgebiet von COPD eingeschätzt wird. Das ist meines Erachtens die zentrale Fragestellung, über die wir diskutieren müssten.

Aber zunächst erhält der pharmazeutische Unternehmer das Wort. Wer macht das? – Bitte schön, Frau Dr. Berchtold.

**Frau Dr. Dr. Berchtold (GSK):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr verehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses und Vertreter der Fachgesellschaften! Sehr geehrte Damen und

Herren! Vielen herzlichen Dank für die einleitenden Worte und für die Möglichkeit, im Zuge dieser Anhörung Stellung nehmen zu dürfen.

Ich möchte Ihnen zunächst meine Kollegen vorstellen. Aus dem Bereich der Biostatistik ist Herr Hennig vor Ort, ebenso Frau Mohrlang aus dem medizinischen Fachbereich Atemwege und Herr Welte aus der Gesundheitsökonomie. Mein Name ist Christina Berchtold; ich bin im medizinischen Fachbereich für Inhalativa tätig.

Im Folgenden möchten wir, wie schon eingeführt, auf drei Punkte eingehen, so auf das Studienprogramm und die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Wirkstoffkombination Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol, auf die Bedeutung der IMPACT-Studie für die Nutzenbewertung und auf die IQWiG-Dossierbewertung.

Zum Studienprogramm und der zVT-Festlegung: Die Wirkstoffkombination aus Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol ist zugelassen für die Erhaltungstherapie von Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus einem inhalativem Kortikosteroid und einem langwirk-samen  $\beta$ 2-Sympathomimetikum nicht ausreichend eingestellt sind. Um den Stellenwert dieser Dreifachtherapie bei COPD zu untersuchen, wurde ein umfassendes Studienprogramm aufgesetzt. Ziel war es, Studien durchzuführen, die bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden können. Insofern haben wir uns frühzeitig, im Jahr 2015, vom G-BA zu den Rahmenvorgaben der Nutzenbewertung beraten lassen. Der G-BA bestätigte uns damals, dass in dem aufgesetzten Studienprogramm die zVT adäquat umgesetzt war. Daraufhin wurden die FULFIL- und die IMPACT-Studien mit fast 12.000 Patienten wie geplant durchgeführt.

In der Folgezeit änderte sich die zweckmäßige Vergleichstherapie dreimal. Seitens des G-BA wurden in der Folge Wege aufgezeigt, Patientendaten aus der IMPACT-Studie zu analysieren, um den letzten G-BA-Vorgaben zur zVT zu entsprechen. In diesen Analysen zeigen sich patientenrelevante Verbesserungen im Besonderen bei COPD-Exazerbationen und der Lebensqualität der Patienten. Erstmals konnte prospektiv gezeigt werden, dass ein COPD-Medikament eine statistisch signifikante Verringerung der Sterblichkeit bewirkt.

Zur Bedeutung der IMPACT-Studie für die Nutzenbewertung: Ziel der IMPACT-Studie war es, herauszufinden, welche Therapie für COPD-Patienten mit mindestens einer Exazerbation in den letzten zwölf Monaten patientenrelevante Vorteile bringt. Die IMPACT-Studie zeichnet sich durch mehr als 10 000 Patienten, die Verwendung des gleichen Inhalators, die einmal tägliche Inhalation und den Einsatz des gleichen LAMAs, LABAs und ICS in verschiedenen Behandlungskombinationen aus.

Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol zeigte im Vergleich zur dualen Bronchodilatation mit LAMA/LABA in der IMPACT-Studie signifikante patientenrelevante Verbesserungen. Wichtige Endpunkte wie COPD-Exazerbationen, also Phasen, in denen der Patient Symptome wie Luftnot und vermehrte Sputumproduktion aufweist und gegebenenfalls stationär im Krankenhaus eingewiesen werden muss, wurden durch die Dreifachkombination verringert. Auch die Lebensqualität, das heißt die Belastbarkeit, die Aktivität und das psychosoziale Befinden der Patienten, besserten sich unter der Dreifachtherapie signifikant.

Als einziger statistisch signifikanter unerwünschter Effekt wurde ein bekannt erhöhtes Pneumonierisiko unter Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol beobachtet. Gleichzeitig führte diese Dreifachtherapie als erstes COPD-Medikament in einer prospektiven Studie zu einer statistisch signifikanten Verringerung der Sterblichkeit der Patienten. Auch die im Dossier abgebildete Teilpopulation zeigt in den patientenrelevanten Endpunkten aus den Bereichen Morbidität, sprich Krankheitslast, Lebensqualität und Mortalität, für Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol Behandlungsvorteile gegenüber der

LAMA/LABA-Kombination. Dies spricht für die Konsistenz der Daten und unterstreicht die Bedeutung der Medikamentenwirkung der Dreifachtherapie.

Zur IQWiG-Dossierbewertung: Das IQWiG führt die im Dossier dargestellte Studie 200812 zur Bewertung des Zusatznutzens an. Diese erfüllt formell die zVT-Vorgaben. In dem gewählten Studiendesign wurde die offene versus die geschlossene Dreifachtherapie mit identischen Wirkstoffen auf Nichtunterlegenheit verglichen. Als primärer Endpunkt wurde der Lungenfunktionsparameter FEV<sub>1</sub> gewählt. In beiden Studienarmen erfolgte die einmal tägliche Medikamentengabe mit zwei Inhalationsgeräten. Aus diesem Grund teilen wir die Feststellung des G-BA, dass diese Studie für die Nutzenbewertung als nicht geeignet erscheint.

Die IMPACT-Studie hat das IQWiG für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Angeführt wird, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wäre. Begründet wird dies damit, dass die Therapieoptimierung von ICS/LABA-vorbehandelten Patienten mit LAMA/LABA im Vergleichsarm wegen des Absetzens des ICS eine inadäquate Behandlung darstelle. Zur Untersuchung dieser Fragestellung haben wir weitere Analysen durchgeführt. Die zusätzlichen Auswertungen zeigen ein in sich konsistentes Bild hinsichtlich der Endpunkte Exazerbationen, Lebensqualität und Symptomatik, unabhängig von einer ICS-Therapieänderung. Insofern stellt der medikamentöse Wechsel von ICS/LABA auf LAMA/LABA eine adäquate Therapieoptimierung dar.

Dies entspricht auch den Empfehlungen des internationalen GOLD-Strategiepapiers und der kürzlich publizierten deutschen COPD-Leitlinie, die einen Therapiewechsel von ICS/LABA zu LAMA/LABA legitimieren. Zudem hat auch der G-BA bei der zVT-Festlegung eine Therapieoptimierung mit LAMA/LABA und gegebenenfalls ICS vorgegeben. Aufgrund des derzeitigen Anwendungsgebietes von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol und der zu berücksichtigenden Vortherapie ist daher die LAMA/LABA-Behandlung als Vergleichstherapie geeignet.

Zusammenfassend ist in der IMPACT-Studie die aktuell vorgegebene zVT in der zulassungskonformen Teilpopulation abgebildet. Die patientenrelevanten Ergebnisse der IMPACT-Studie in den Bereichen Morbidität, Lebensqualität und Mortalität der Patienten sind sowohl für die optimale Versorgung der COPD-Patienten als auch für die Nutzenbewertung der Dreifachtherapie mit Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol von höchster Relevanz. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Berchtold. – Her Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe zwei Punkte. Erstens geht es noch einmal um die IMPACT-Studie, die Sie angesprochen haben, nämlich eigentlich genau um die besondere Situation, dass wir hier in beiden Armen eigentlich die gleichen Wirkstoffe anwenden, nämlich Umeclidinium und Vilanterol, und der einzige Unterschied zwischen beiden Armen ist, dass im Interventionsarm noch Fluticason eingesetzt wird. Dazu ist meine Frage: Kann man das gegebenenfalls so interpretieren, dass diese Studie sicherlich eine hochrelevante Fragestellung beantwortet, und zwar in der Situation, in der ich hier bin, in Bezug auf Patienten, die größtenteils schwere COPD mit Exazerbationen haben, nämlich die Fragestellung, ob die Dreifachkombination Vorteile gegenüber der Zweifachkombination in dem Sinne hat, dass ich die Leitlinienentwicklung unterstützen kann?

Die Fragestellung der Nutzenbewertung ist aber eine andere, nämlich: Welchen Zusatznutzen hat die Dreifachkombination auf Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, nämlich der patientenindividuellen Therapieoptimierung? Wenn man sich die Leitlinien anguckt – so interpretiere ich das zumindest –, stellt in der Situation, da

die Patienten von ICS und LABA kommen, die Eskalation durch Hinzunahme eines LAMAs eine durchaus angebrachte Therapieoption dar. Deswegen ist meine Frage an die Kliniker: Gibt es klare Kriterien, anhand derer man festmachen kann, wann ein Patient, der von ICS/LABA kommt, zu LABA/LAMA wechselt oder halt die Dreifachkombination bekommt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Fangen wir mit Herrn Kardos an, und dann kommt Herr Schultz.

**Herr Dr. Kardos (DGP, Atemwegsliga):** Ich spreche auch für die Atemwegsliga, weil Herr Professor Criée verhindert ist.

Ich möchte Ihre Frage gleich beantworten. Wir haben heute einige Biomarker, insbesondere die Eosinophilen, die einigermaßen Sicherheit geben sollen – das ist noch nicht leitlinienreif –, dass einige Patienten von der ICS/LABA-Therapie mehr profitieren und andere Patienten von der LAMA/LABA-Therapie profitieren. GOLD hat das ja sehr praktisch gelöst. Die Deutsche Atemwegsliga und die DGP haben diese Lösung übernommen, zumal der erste Autor beider Werke Professor Vogelmeier ist. Da ist ein Wechsel von Dreifachtherapie zu Zweifachtherapie, von ICS/LABA zu LABA/LAMA möglich. Die GOLD-Autoren – Singh hat das vor wenigen Wochen publiziert – haben nachgelegt und gesagt: Der Teufel steckt im Detail. Es geht um folgendes Detail: Welche Patienten profitieren von der einen oder der anderen Therapie? In diesem Paper, im ERJ publiziert – ich habe ja ein Pdf geschickt –, wird gesagt, dass die vorbehandelten Patienten durchaus anders zu handhaben sind als diejenigen, die das erste Mal zu uns kommen. Eine Vorbehandlung mit ICS kann durchaus dazu geführt haben, dass da weniger Exazerbationen oder gar keine Exazerbationen aufgetreten sind, ICS aber trotzdem weiterhin indiziert ist, weil dann, wenn man es absetzte, Exazerbationen aufträten. Als viel weniger problematisch wurde die Situation angesehen, wenn das LABA/LAMA sozusagen auf eine Dreifachtherapie erweitert wurde.

Ich glaube, wenn wir über Teufel und Detail sprechen, dann ist das Problem, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA nur dreimal und nicht viermal geändert wurde, weil heute ganz klar ist, dass es Patienten gibt, die von LABA/LAMA besser profitieren – dafür gibt es eine große Studie, FLAME –, und es Patienten gibt, die von ICS/LABA mehr profitieren. Dafür gibt es ebenfalls eine große Studie, die Nichtunterlegenheitsstudie, die negativ ausgefallen ist, genannt SUNSET, mit der nicht gezeigt werden konnte, dass ICS/LABA dem Regime LABA/LAMA unterlegen ist. Außerdem gibt es noch einige Studien, WISDOM usw., wonach das Absetzen von ICS in einer schwer obstruktiven Population keine Nachteile ergeben hat. Wenn man Subgruppen auswertet, zeigt sich ebenfalls: Man kann sich auch hier auf den Biomarker „Eosinophile im Blut“ verlassen.

Unser zweiter Punkt war, dass die offensichtlich auf Verlangen der Zulassungsbehörde herangezogene Studie, bei der die gleichen Substanzen aus den gleichen Inhalatoren im Double-Dummy-Technik geprüft worden sind – mittlerweile ist diese Studie publiziert –, keinen Vorteil gezeigt hat. Es konnte sich auch kein Vorteil zeigen: Das ist ja die gleiche Therapie aus dem gleichen Inhalator. Der einzige Vorteil hätte sein können, dass die Compliance, die Adhärenz besser gewesen wäre, wenn man einen Inhalator gibt. Aber dieser Vorteil ist natürlich dadurch zunichte gemacht, dass das Double-Dummy war. Ich meine, der endgültige Platz der Dreifachtherapie ist bei COPD wahrscheinlich noch nicht in Stein gemeißelt; aber man sollte im Hinblick auf wirtschaftliche Auswirkungen die Dreifachtherapie aus IMPACT unter Hinzuziehung aller drei Gruppen auswerten. – Vielen Dank.

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

**Herr Dr. Schultz (Pneumolog, Praxis Berlin):** Ich möchte Herrn Kardos in vielen Punkten recht geben, aber noch einmal unabhängig von den Studien auch auf den Patienten Wert legen. Wir haben

einen Patienten, der eine Erkrankung hat, die irreversibel ist und meistens tödlich endet, und wir müssen überlegen: Was ist der Stellenwert der inhalativen Steroide? Wir haben sehr viele Jahre lang zu viel davon gegeben. Wir haben, wie Sie richtig sagen, ICS/LABA-Kombination gegeben, und wir überlegen dann, wann, bei wem das etwas bringt und bei wem wir vielleicht eine Therapieoptimierung bekommen können, indem wir das inhalative Steroid weglassen und anstelle dessen LAMA dazu geben.

Es gibt noch keine richtigen Definitionen dafür. Herr Kardos sagt, die Dreierkombination ist noch nicht in Stein gemeißelt. Selbst das inhalative Steroid ist bei der COPD noch nicht wirklich in Stein gemeißelt; das war es 2014 nicht. Wir überlegen und wir brauchen Studien wie diese hier, wie die IMPACT-Studie, um zu sehen: Welches ist denn eigentlich der Stellenwert? Welche Patienten profitieren? Das kann man leider nicht nur auf GOLD 1, 2, 3, 4 oder GOLD A, B, C, D beziehen, sondern man muss tatsächlich den Patienten angucken. Die Biomarker helfen ein bisschen, aber auch nicht vollständig. Das heißt, wir müssen bei jedem einzelnen Patienten individuell entscheiden. Da gibt es denjenigen, der die ICS/LABA-Kombination bekommt und eigentlich das ICS nicht braucht, mehr so der Typ Pink puffer, nicht unbedingt der Blue bloater.

Als Herr Magnussen in WISDOM vor ein paar Jahren gesagt hat, wir können alle die inhalativen Steroide bei der COPD absetzen, da kamen wirklich viele zu mir in die Praxis und haben gesagt, jetzt können wir mal absetzen, weil es groß in der *Berliner Morgenpost* stand. Bei einem Teil der Patienten war ich dann eigentlich froh, das absetzen zu können, weil der Druck von den Patienten nicht mehr so groß war. Aber 20 Prozent kamen wieder und haben gesagt: „Doktor, mir geht es schlechter nach vier Wochen, seit ich das abgesetzt habe“, und wir mussten es doch wieder nehmen. Das heißt, wir haben immer noch eine Unbekannte dabei, den Patienten, der sehr wichtig ist. Wie gesagt, einen Teil kann man auf LAMA/LABA umstellen und verbessern, ein anderer Teil profitiert davon. Deswegen ist die Möglichkeit, das jetzt sozusagen in einer neuen Studie nachzuweisen und vielleicht dann auch als Triple zu geben, für uns in der Praxis eine Bereicherung, die jedoch nicht dazu führt, dass wir breit streuen und sagen: Jetzt kriegen alle COPD-Patienten die Dreierkombination. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schultz. – Jetzt habe ich Frau Bickel und dann Herrn Kuhn. – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Ich möchte auch noch eine Frage an die Kliniker richten. Wenn ich die GOLD-Leitlinie richtig verstanden habe – ich würde gerne bestätigt wissen, ob das in der Praxis so ist –, kann man ja Patienten, die von ICS/LABA kommen, in der Patientengruppe D entweder auf LABA/LAMA umstellen – zumindest geht ja dieser dicke Pfeil bzw. das Kästchen zu LABA/LAMA – oder eben zu dieser Dreifachkombination. Würden Sie das auch bestätigen, also dass Sie dann einfach eine Umstellung von ICS/LABA auf LAMA/LABA oder eben auf die Dreifachkombination wagen?

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

**Herr Dr. Kardos (DGP):** Vielen Dank für Ihre Frage. – Es ist sehr schwierig zu entscheiden, welchen Weg man gehen soll. Wir sind jetzt seit zwei Jahren, seit FLAME und seit GOLD auf den Kopf gestellt wurde, die Umstellung erst mal auf LABA/LAMA gewohnt, und häufig, wie Herr Kollege Schultz ausgeführt hat, klappt das nicht. Die Patienten kommen zurück, sie glauben, dass ihnen etwas weggenommen wurde. Das ist ein schwieriges psychologisches Problem. Wir erklären dann: Jawohl, du hast nach wie vor doppelt, aber eben andere Substanzen. Manche sind happy damit, aber es gibt sicherlich eine Kohorte von Patienten, die wirklich eine Dreifachtherapie brauchen.

Ich möchte auch darauf hinweisen, dass es eine Cochrane-Metaanalyse von Kew als First Author gibt – sie ist jetzt drei, vier Jahre alt –, wobei durch eine Netzwerk-Metaanalyse herausgefunden wurde, dass

inhalative Kortikosteroide diejenigen Substanzen sind, die bei COPD die Lebensqualität am anhaltendsten günstig beeinflussen. Die Umstellung wird wahrscheinlich so sein, dass das Motto gilt: Man muss es ausprobieren. Ich möchte betonen, dass sicherlich keinesfalls jeder COPD-Patient – auch nicht die schweren Fälle, also diejenigen mit Obstruktionsgrad IV und Gruppe D – eine Triplekombination braucht. Aber vielleicht muss man es sich bei denen zumindest anschauen.

Ich weise auch noch einmal darauf hin, dass unter dem Mantel COPD einige Patienten mit dem sogenannten ACOS untertauchen. Manche schätzen das auf 20 Prozent. Das heißt, das sind Patienten, die auch asthmatisch angehaucht sind. Diese Patienten brauchen ohnehin inhalative Kortikosteroide. Ich kenne keine Studie, weil es keine guten Kriterien gibt, das auseinanderzuhalten, in deren Rahmen ACOS-Patienten gezielt untersucht worden wären, ohne und mit ICS.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Schulze, ergänzend dazu? – Dann Nachfrage dazu, Frau Müller? – Herr Schultz, bitte.

**Herr Dr. Schultz (Pneumolog. Praxis Berlin):** Auch kurz noch meine Bemerkung dazu: Wenn Sie ICS/LABA geben, Schweregrad D nach GOLD haben, dann liegen wir eigentlich nach dem Plan nicht ganz richtig. Das heißt, wir müssen etwas ändern, und wir würden uns dann den Patienten angucken: Ist es mehr der Typ der Vilexazerbierer, der Blue-Bloater, die viel Sekret haben, dann würde man wahrscheinlich auf die Dreierkombination wechseln. Bei allen anderen und bei den meisten kann man wahrscheinlich auch in diesem Schweregrad von ICS/LABA auf LABA/LAMA wechseln.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Nachfrage Frau Müller; dann habe ich Herrn Kuhn und Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Müller:** Herr Dr. Schultz hat die Frage, die ich eigentlich an Herrn Dr. Kardos hatte, teilweise schon beantwortet. Die konkrete Situation hier ist ja im Anwendungsgebiet. Das sind ja tatsächlich Patienten, die mit ICS und LABA nicht ausreichend eingestellt sind. Also, wir haben durchaus Patienten, die eben eine Kortikoidkomponente darin haben und damit nicht ausreichend eingestellt sind. Meine Frage war eigentlich: Was würde man in dieser konkreten Situation, wenn das so ist, und auch in Kenntnis der FLAME-Studie, die eben eine Überlegenheit der ICS-freien LAMA/LABA-Kombination gegenüber LABA und ICS gezeigt hat, sozusagen als Erstes machen? Sie haben ja schon gesagt, wenn ich Sie richtig verstanden habe: Für einen Großteil würde man erst einmal eine ICS-freie Zweifachkombination LABA/LAMA nehmen; aber es gibt ein paar Patienten, bei denen man gleich, obwohl sie unter der Zweifachkombi mit ICS nicht ausreichend behandelt wurden, auf die Dreifachkombi gehen würde, für diese konkrete Situation laut Anwendungsgebiet.

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

**Herr Dr. Kardos (DGP):** In der Praxis sieht das ja ein bisschen anders aus. Die meisten COPD-Patienten, die zu mir kommen, sind vorbehandelt und haben schon eine Therapie. Davon machen wir es natürlich abhängig, ob wir diese Therapie belassen oder ob wir sie ausweiten. Wir müssen betonen: Die COPD ist zwar eine behandelbare Krankheit, aber die Therapieeffekte bei der Behandlung von COPD im Vergleich zum Beispiel zum Asthma sind mickrig. Daraus folgt, dass wir den Patienten niemals beschwerdefrei hinkriegen. Wenn wir ihn beschwerdefrei hinkriegen, dann hat er keine COPD, dann hat er wahrscheinlich Asthma.

Ich mache das davon abhängig: Wenn ein Patient kommt, der ICS/LABA und etliche Exazerbationen hat, der aus dem Krankenhaus kam usw., dann würde ich ihn sofort auf die Dreierkombination umstel-



len, wenn er bislang ICS/LABA gehabt hat. Wenn ein Patient kommt, der das erste Mal eine Minimaltherapie gehabt hat und Exazerbationen nicht so schwerwiegender Art hat, entsprechend der Symptomatik, wie von Herrn Schultz auch erwähnt, dann würde ich LABA/LAMA versuchen, wenn er das noch nicht gehabt hat. Wenn er schon LABA/LAMA gehabt hat, bleibt mir nichts anderes übrig, wenn ich eskalieren will, abgesehen von Roflumilast und einigen anderen Sachen. Wenn ich eskalieren will und muss, weil sein Zustand schlecht ist, dann muss ich die Dreifachkombination geben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Müller? – Herr Mayer, hatten Sie auch dazu eine Frage? – Dann kommen Sie danach dran.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe noch eine Nachfrage. Aber diejenigen Patienten, die unter LABA/LAMA schlecht eingestellt waren, sind ja hier nicht im Anwendungsgebiet. Das Anwendungsgebiet ist ja hier noch so formuliert, wie der frühere Standard im LABA/ICS und darunter war. Die, die Sie eben genannt haben, die Sie direkt auf die Dreifachkombi umstellen, sind ja eigentlich nicht hier im Anwendungsgebiet, zumindest nicht explizit: Diejenigen, die zu dem Zeitpunkt LABA/LAMA haben und exazerbieren, sind nicht enthalten. Ich hatte deshalb konkret nach denjenigen gefragt, die unter einer Zweifachkombi mit ICS eine Exazerbation haben, danach, ob Sie dann sozusagen direkt auf die Dreifachkombination gehen würden. Oder würden Sie nach den neueren Erkenntnissen – wir haben ja jetzt viel gehört, dass die Rolle der Steroide sozusagen durch die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse geringer geworden ist – dann erst einmal ein ICS-freies Regime versuchen, also LABA und LAMA, eine Zweifachkombi, bevor Sie auf die Dreifachkombi gehen? Das war eigentlich die ganz konkrete Frage.

**Herr Dr. Kardos (DGP):** Meine Antwort wäre: Ja, ich würde es versuchen, abgesehen von ganz schwerwiegenden und problematischen Fällen, und dann würde ich sehen, wie es dem Patienten geht. Ich möchte betonen: Wir haben eine große Real-Life-Studie DACCORD, und wir haben in dieser Studie gesehen: Wenn Patienten symptomatisch sind, es ihnen schlecht geht und sie unter ICS/LABA sind, so profitieren sie am meisten, wenn man einen LAMA dazu gibt. Also, das ist schon begründet, das ist durchaus zu rechtfertigen. Es wird aber Patienten geben, bei denen primär dann von ICS/LABA auf die Dreifachtherapie gewechselt und nicht auf LABA/LAMA zurückgegangen wird. Die wissenschaftliche Wertung ist, wie gesagt, noch nicht abgeschlossen. Ohnehin wird man individuell verfahren, zum Beispiel auch nachschauen, ob der Patient eventuell Hinweise auf frühere Allergien hat, auf ACOS usw. hat, immerhin 10 bis 20 Prozent.

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

**Herr Dr. Schultz (Pneumolog. Praxis Berlin):** Auch nur eine kurze Ergänzung dazu. Ich gebe Ihnen in vollem Umfang recht: Die schwerkranken Patienten, die jetzt gerade aus der Klinik entlassen worden sind, die sauerstoffpflichtig sind und schwere Exazerbationen haben, werden wir natürlich nicht auf eine LABA/LAMA-Kombination reduzieren. Aber bei einem Großteil der Patienten, die sich dann vielleicht erholt haben und im Laufe der Zeit eher gut einstellbar sind, weil wir die weiteren, die nicht medikamentösen Therapiemöglichkeiten vielleicht auch greifen lassen können, kann man sicherlich schauen, ob man ihnen das inhalative Steroid wieder wegnimmt. Das sind aber, wie gesagt, nicht die ganz schweren Fälle, von denen Herr Kardos sprach, sondern vielleicht diejenigen, die knapp unter 50 Prozent Lungenfunktion haben und nicht ganz so häufig exazerbieren. Aber jeder Patient kann sich auch ein bisschen wandeln. Es ist ja nicht so, dass er immer in diesem Schweregrad bleibt. Wir können durch die Maßnahmen, durch Lungensport und Tabakentwöhnung usw., durchaus erreichen, Stabilität hinzubekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich Herrn Mayer, Herrn Kuhn, Frau Wenzel-Seifert und Frau Grell. – Herr Mayer, bitte.

**Herr Dr. Mayer:** Ich bin jetzt doch ein bisschen verwirrt ob Ihrer beiden Aussagen, –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich auch.

**Herr Dr. Mayer:** – gerade bei Ihnen, Herr Schultz, weil Sie die ganze Zeit da ziemlich hin und her schwimmen: Ist es nun patientenindividuell oder nicht, wie man aus einer ICS/LABA-Kombination weiter verfährt? So habe ich das eigentlich initial verstanden. Auf die gezielten Nachfragen von Frau Müller war es dann doch wieder anders.

Ich bin ein bisschen verwirrt, weil ich denke, hier haben alle Patienten laut Einschlusskriterium und letztendlich ja auch laut Zulassung ICS/LABA gehabt. Das würde damit bedeuten: Wenn Sie die wenigsten Patienten das ICS beibehalten lassen würden, dann hätten sie eigentlich alle zu Unrecht ICS gehabt. Das kann ich mir nicht vorstellen. Individuell wird der eine oder andere ICS brauchen oder gebraucht haben, von der Seite „entzündlich“ kommen und davon profitieren. Insofern fällt es mir schwer zu glauben, dass Sie in der Regel in der ersten Instanz erst einmal das ICS einfach wegnehmen – dazu hätte ich gleich noch eine zweite Frage – und dann einfach LAMA hinzugeben.

Da wäre doch eigentlich das Erste das, was Sie zum Schluss gesagt haben, Herr Schultz: Man macht mal einen Auslassversuch mit ICS, lässt es also einmal weg. Aber das würde ich erst machen, wenn ich möglicherweise etwas hinzugegeben habe und dann gucke: Brauche ich das ICS noch, sozusagen für sekundär? Aber jetzt initial gleich das ICS schlagartig wegzulassen – – Das ist meine zweite Frage: Ist das nicht auch eine Art von Tapering? Sprich, nehme ich jemanden, der über Jahre ICS gewohnt ist, die Kombination, einem Patienten, dessen Befinden dann irgendwann einmal schlechter wird, der exazerbiert, also einfach eine Eskalation braucht, dann wirklich das ICS schlagartig weg und stelle auf LAMA um? Die Frage stellt sich mir jetzt einfach so.

Von daher: Ich habe nicht so ganz mitgenommen – – Die individuelle Komponente haben Sie mehrfach betont. Das heißt, nicht jeder Patient ist gleich. Damit stellt sich mir die Frage, inwieweit hier in der Studie dieser Switch – – Ich meine, Intervention kriegen im Endeffekt ja alle: Sie haben vorher ICS gehabt, sie bekommen ja alle schick die Dreifachkombination; da sind ICS und LAMA neu dabei, also ICS beibehalten und LAMA dazu. Wie sind die Patienten im Vergleichsarm, die sozusagen alle nur LAMA und LABA bekommen und keine ICS kriegen? Da stellt sich mir die Frage, inwieweit wirklich alle Patienten, die wir hier drin haben, entweder in der Dreifachkombination eine Übertherapie haben, weil sie nämlich allesamt ICS nicht gebraucht hätten, oder ob wir in der Kontrollgruppe eine Untergruppe haben, weil eigentlich doch einige dabei gewesen wären, die ICS noch weiter gebraucht hätten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kuhn und dann Herr Kardos, dann Frau Wenzel-Seifert oder Herr Kuhn. Oder war das jetzt erledigt, Herr Kuhn? – Okay. – Herr Schultz.

**Herr Dr. Schultz (Pneumolog. Praxis Berlin):** Letztendlich geht es in den Studien darum: Welches ist der Stellenwert der ICS? Wenn wir das alles vor ein paar Jahren schon gewusst hätten, dann hätten wir uns nicht so die Gedanken gemacht. Ich habe ja vorhin gesagt, Herr Magnussen mit WISDOM hat gezeigt: Wir können es absetzen, ohne dass etwas Großes passiert. Im klinischen Alltag sehen wir auch das Absetzen inhalativer Steroide. Ich habe von keinem Kollegen – ich habe relativ viel Kontakt zu meinen niedergelassenen Kollegen – gehört, dass der dann sagte, ja, jetzt musst du mal eine Woche nur einen Hub nehmen, dann vielleicht eine Woche nur einen halben Hub oder so; das geht ja nicht.

Vielmehr sind inhalative Steroide ganz anders als die oralen Steroide; bitte, das darf man nicht verwechseln. Die inhalativen Steroide setzen wir ab. Ich habe 30 Jahre Praxistätigkeit und sehe durchaus: Der eine oder andere braucht es – da haben Sie recht –, aber der kommt dann innerhalb der nächsten vier Wochen wieder und sagt es. Entweder ist es jemand, wie Herr Kardos sagt, der ein bisschen eine Asthmakomponente hat, oder es ist eben ein COPD-Patient, der es braucht; in der Praxis merke ich das dann. Ich versuche es vorher einzugrenzen, mit allen verfügbaren Hilfsmitteln – Eosinophile, Exazerbationen – herauszufinden, wer es denn braucht. Aber solche Studien brauchen wir dann eben auch, um sagen zu können: Okay, jetzt sind wir wieder ein bisschen klüger. Aber ich habe keine Angst davor, ein inhalatives Steroid abzusetzen und dies dann von heute auf morgen zu machen. Das ist anders als beim Asthma; um Gottes Willen, das würden wir natürlich nie machen. Beim reinen COPD-Patienten, ob ich das jetzt ausschleiche oder so – – Ich kenne keine Studie, und im Praxisalltag habe ich nie ein Problem gesehen.

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

**Herr Dr. Mayer:** Ich muss noch einmal nachfragen; ich verstehe es trotzdem nicht. Die Studie hat hier drei Arme, einmal praktisch Dreifachkombi, dann die Kombination ICS/LAMA und dann eben die ICS-freie Kombination. Die für den G-BA einzige zVT ist die ICS-freie Kombination. Das heißt aber praktisch, dass dann eigentlich das, was man gezeigt hat, nämlich dass ICS-Freiheit hier nicht für alle Patienten angezeigt ist, doch eigentlich das Ergebnis der Studie ist, weil hier ja als Negativum in der ICS-freien Kombination Exazerbationen auftreten. Das ist für mich die Konsequenz aus der Studie oder aus dem Arm, dass eigentlich ICS für einen Teil der Patienten notwendig geblieben ist. Das wurde nicht differenziert, es wurde einfach nur randomisiert zugeteilt. Aber es wurde nicht praktisch patientenindividuell entschieden, der eine braucht ICS, der andere nicht, so wie Sie gesagt haben: Entsprechende Eosinophile, hat er eine Historie, hat er eine Asthmakomponente oder Ähnliches? Das konnte ich nicht finden. Vielleicht bin ich da aber auch vom Studiendesign her nicht voll informiert. Aber da fehlt mir diese individuelle Komponente: Welcher Patient braucht ICS aufgrund der von Ihnen genannten vorliegenden Patientencharakteristika und welcher nicht? Vielmehr wurde einfach per Randomisierung entschieden: Der eine kriegt es, der andere kriegt es nicht.

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

**Herr Dr. Kardos (DGP):** Um jetzt auf die IMPACT-Studie zu kommen: Es waren ja schon einmalige Auswahlkriterien bzw. Einschlusskriterien in die Studie; denn entweder wurden Patienten eingeschlossen, die überwältigende Exazerbationen hatten, oder es wurden Patienten eingeschlossen, die ein bisschen weniger Exazerbationen hatten, aber dafür eine schlechte Lungenfunktion. So hat man wahrscheinlich versucht, eine relativ breite Population abzudecken. Ich meine noch einmal, dass die Entscheidung in der Zeit der individualisierten Medizin oder personalisierten Medizin individuell sein muss.

Ich möchte zudem darauf hinweisen, dass ICS-haltige Therapien auch Kontraindikationen haben. Etwa 5 Prozent der Patienten bekommt eine orale Candidiasis. Wenn das bei Asthma auftritt, dann ist das die Katastrophe, weil Sie dann orale Steroide geben müssen; meistens kriegen sie dann immer wieder Candidiasis. Bei COPD können Sie versuchen abzusetzen.

Die zweite Geschichte ist: Es gibt tatsächlich Patienten, die auf ICS-haltige Therapien Pneumonien bekommen. Ich würde jedes Mal, wenn der Patient eine Pneumonie unter einer ICS-haltigen Kombination ICS/LABA bekommen hat, zumindest versuchen, das ICS abzusetzen und auf LABA/LAMA umzustellen. Da läppert sich eine Menge von Patienten zusammen, die dann sozusagen zwangsläufig ICS abgesetzt bekommen müssen.

Problematisch ist die ICS-haltige Therapie auch bei Bronchiektasen, wenn Patienten Bronchiektasen haben, die ständig mit Keimen besiedelt sind. Es ist ein Problem – das ist noch nicht ganz entschieden –, ICS-haltige Therapien zu verschreiben. Ein hoher Prozentsatz von COPD-Patienten hat Bronchiektasen, entdeckt oder nicht entdeckt. Es muss ja individuell entschieden werden; es gibt sicherlich einen Weg, dass man ICS/LABA auf LABA/LAMA umsetzt und der Patient damit happy ist, und es wird einen Weg geben, bei dem der Patient nicht happy ist.

Ich möchte noch ein Wort dazu sagen. Viele Patienten haben eine ICS/LABA-Therapie, die nicht gerechtfertigt ist, weil sie eine ganz leichte COPD haben, Obstruktion Grad 1, höchstens Grad 2, noch nie exazerbiert. Wir wissen ja, dass nur ungefähr ein Viertel aller COPD-Patienten überhaupt exazerbieren. Wir sprechen über die drei Viertel jetzt gar nicht. Da ist es ja sicherlich kein Problem, das ICS abzusetzen, wenn es sozusagen eine Fehlverordnung war. Es gibt eine ganze Reihe solcher Patienten, wie in der DACCORD-Studie nachzulesen ist, worin mittlerweile bis zu 10 000 Patienten eingeschlossen sind; Sie werden sehen, wie viele mit Gruppe A und Obstruktionsgrad 1 oder 2 dennoch ICS gehabt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Vielleicht noch mal der pU. Wir sprechen jetzt hier die ganze Zeit über die Ratio der IMPACT-Studie und die Kriterien. Möchten Sie noch ergänzend etwas dazu sagen, ob es da irgendwelche Auswahlkriterien gegeben hat? – Frau Berchtold.

**Frau Dr. Dr. Berchtold (GSK):** Ich kann nur bekräftigen, was bereits von Herrn Dr. Kardos und Herrn Dr. Schultz gesagt wurde: Die IMPACT-Studie wurde ganz klar mit der wissenschaftlichen Fragestellung aufgesetzt, welcher Patient von einer inhalativen kortikosteroidhaltigen Dreifachtherapie profitieren kann und wie sich gerade die dualen Kombinationstherapien im Vergleich hierzu verhalten. Das geschah damals zu einem Zeitpunkt, als die Studie begonnen wurde, da diese Evidenzlage unklarer war, als sie heute ist, da wir sowohl die Ergebnisse der FLAME-Studie als auch der IMPACT-Studie nunmehr kennen und auch andere Dreifachtherapiestudien und das DACCORD-Register mit der WISDOM-Studie in den Gesamtkontext einordnen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kuhn und dann Frau Wenzel-Seifert, Frau Grell und Frau Bickel.

**Herr Kuhn:** Ich habe eine Frage. Aber vielleicht kann ich vorher versuchen, das gerade eben Gesagte noch einmal kurz zusammenzufassen. Also, wir haben hier im Anwendungsgebiet Patienten, die mit ICS/LABA nicht adäquat eingestellt waren. Das heißt, sie haben weiterhin Exazerbationen und sind eskalationsbedürftig. Da habe ich Sie jetzt so verstanden, dass für einige dieser Patienten trotz des Schweregrads eventuell die LABA/LAMA-Kombi noch infrage kommen kann, weil sie diese vielleicht vorher noch nicht bekommen haben, und man versucht das. Für einen anderen Teil – da haben Sie ja relativ klar gesagt, was da Kriterien sind; das können Bronchitis-Subtypen sein, Asthmahistorie, der Begriff Blue-Bloater ist gefallen, hohe Eosinophilen-Werte – käme aber eine LABA/LAMA/ICS-Kombi in der klinischen Praxis infrage, und die jeweilige Kombination, also entweder die eine oder die andere, würde nie das gesamte Anwendungsgebiet abdecken. – Habe ich das richtig verstanden?

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

**Herr Dr. Kardos (DGP):** Ja, Sie haben es richtig verstanden. Ich möchte noch einmal betonen: In klaren Fällen, zum Beispiel mit einer hohen Eosinophilie, würde man es nicht wagen, ICS abzusetzen, wenn nicht eine Kontraindikation, Unverträglichkeit etc. besteht; das würde ich nie machen. In anderen Fällen ist wahrscheinlich die LABA/LAMA-Kombination günstiger.

Ich möchte vielleicht noch ein kritisches Wort sagen. Wir haben vor vier bis fünf Jahren, als klar zu sein schien, dass LABA/LAMA eine gute Kombination für COPD-Patienten ist, die wissenschaftlich brennende Frage gehabt: Ist ICS/LABA oder ist eine Dreifachtherapie gegenüber LABA/LAMA gerechtfertigt, und bringt das Vorteile? Die Pharmaindustrie hat leider für die Zulassung Studien gebracht, die ICS/LABA mit der Dreifachtherapie verglichen haben, wobei ganz klar war, dass die Zugabe eines LAMA wahrscheinlich positive Ergebnisse bringen wird. Die Präparate sind dann zugelassen worden, und die wissenschaftliche Frage LABA/LAMA versus Dreifachtherapie wurde jahrelang zurückgestellt.

IMPACT war die zweite Studie, die dann gezeigt hat, dass das bei einer gewissen eingeschränkten Patientenpopulation Vorteile bringt. Außerdem gab es von Chiesi ebenfalls eine kleinere Studie, die auch sehr sehenswerte Resultate gezeigt hat, dass tatsächlich die Dreifachkombination über LABA/LAMA – – Wie gesagt, wir diskutieren die ganze Zeit darüber. Das war auch die wissenschaftlich wichtigste Fragestellung, und das bekommen wir jetzt peu à peu beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Nachfrage, Herr Kuhn. – Herr Rasch, hatten Sie auch dazu noch etwas? – Auch dazu. Da machen wir dann weiter.

Ich bin jetzt ein bisschen irritiert, muss ich einfach sagen, dass Sie in Ihrer schriftlichen Stellungnahme die IMPACT-Studie als eigentlich geeignet für die Bewertung und für die Ableitung eines Zusatznutzens angesehen hatten. Was ich jetzt eben feststelle, nach dem bisherigen Verlauf, ist, dass man sagt: Wir wissen eigentlich nicht so genau, ob das jetzt alles so korrekt ist, und wir beantworten da spannende wissenschaftliche Fragestellungen, die aber, so sage ich mal, möglicherweise mit der Ableitung eines Zusatznutzens nicht unbedingt identisch sind. – Das will ich nur festhalten; das ist keine Fragestellung. Ich will es nur an dieser Stelle sagen.

Wir haben jetzt Herrn Kuhn, dann Herrn Rasch – Sie kommen gleich wieder dran, Herr Kardos, keine Sorge –, ferner Frau Wenzel-Seifert, Frau Grell, Frau Bickel, Frau Müller, und dann können wir auch langsam einmal einen Cut machen. – Bitte schön, Herr Kuhn.

**Herr Kuhn:** Ich habe noch eine Frage zum Absetzen. Herr Schultz, Sie haben ja vorhin auf die WISDOM-Studie verwiesen. Es gibt ja viele Studien zum Absetzen von ICS. Die WISDOM-Studie hat das Absetzen aus einer Dreifachkombi untersucht, und über einen Zeitraum von sechs Wochen wurde das ICS sozusagen getapert, also die Dosis langsam reduziert. Das halte ich jetzt für die hier vorliegende Fragestellung, bei der ja aus einer Zweifachkombi und auch abrupt das ICS abgesetzt wurde, wie das IQWiG festgestellt hat, nicht unbedingt für die richtige Grundlage. Es gibt aber noch zwei andere Studien, die auch von Glaxo gesponsert wurden, die Studien COPE und COSMIC. Dabei wurde jeweils das ICS aus einer Zweifachkombi und ebenfalls abrupt abgesetzt. Bei diesen Studien zeigte sich jeweils ein Nachteil des Absetzens, und zwar hinsichtlich der Exazerbationen, hinsichtlich der Symptomatik und auch der Lebensqualität. Deswegen habe ich die Stellungnahme des pU – die Frage geht eigentlich an den pU – nicht ganz verstanden. Zum einen habe ich nicht verstanden, dass Sie die zwei Studien nicht referenziert haben, obwohl sie ja von Ihnen sind, und zum anderen habe ich nicht verstanden, warum Sie die WISDOM-Studie in dieser Fragestellung hier für geeigneter halten als die anderen beiden Studien.

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

**Herr Dr. Hennig (GSK):** Wir haben die Bedenken durchaus sehr ernst genommen. Auch diejenigen Studien, die vom IQWiG adressiert wurden und letztendlich auch in diese Richtung gingen, die Sie gerade zitiert haben, waren natürlich wichtig für uns. Allerdings hat sich für uns die Studienlage nicht

so eindeutig gezeigt, sodass wir es für vorteilhafter angesehen haben, die IMPACT-Studie selber bezüglich des postulierten Effektes zu analysieren, dass das abrupte Absetzen zu Exazerbationen führen könnte. Diese Analysen wurden ja auch im Rahmen der Stellungnahme nachgereicht. Wir haben uns da durchaus die Frage gestellt, ob denn der Ausschluss der frühen Exazerbationen oder ob die frühen Exazerbationen denn für den entsprechenden Effekt verantwortlich sein könnten. Von daher haben wir die frühen Exazerbierer, die, wie gesagt, nach der Hypothese für das abrupte Absetzen verantwortlich sein könnten, ausgeschlossen und haben letztendlich gesehen, dass auch in dieser Sensitivitätsanalyse immer noch der Behandlungseffekt vorhanden ist, sodass wir diese interne Evidenz aus der Studie heraus als angemessen ansehen, um hier den Effekt der frühen Exazerbation noch einmal zu untersuchen. Wie gesagt, nach unserer Analyse sehen wir keinen Effekt, der durch das abrupte Absetzen auf die Exazerbationen ausgelöst wird.

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

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Ich möchte da ansetzen, wo Herr Kuhn bei seiner vorletzten Frage angesetzt hat. Er sprach davon, dass die Patienten im Anwendungsgebiet eskalationsbedürftig seien. Für die einen gebe es mögliche Kriterien, die eben eine Eskalation mit LABA/LAMA bekommen, und dann gebe es welche, wofür es klare Kriterien geben soll, die eine Dreifachkombination bekommen sollen. – Ich habe das bislang aus dem bisherigen Verlauf so verstanden, auch das, was Sie gerade gesagt haben, dass es eigentlich sehr wenige Patienten gibt: Es sind einige wenige Fälle, es ist ein geringer Anteil an Patienten, für die es diese klaren Kriterien gibt, bei denen man als erste Wahl eine Dreifachskalation machen würde. Wenn dies so ist, dann ist ja ein Großteil der Studie für die Nutzenbewertung geeignet. Wir haben hier bestimmte Grenzwerte in der Nutzenbewertung in der Handhabung, und wenn das nur einen geringen Anteil an Patienten betrifft, für die eine solche Optimierung gegebenenfalls nicht klar suboptimal gewesen ist, dann wäre das vernachlässigbar; dann wäre die Studie trotzdem heranzuziehen. So wird das nun einmal bislang gehandhabt. Vielleicht habe ich etwas falsch verstanden, aber ich meine, dass wir nur wenige Patienten haben, für die diese Kriterien bestehen. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Rasch. – Frau Wenzel-Seiffert – das machen wir gleich, Herr Vervölgyi –, damit wir die Rednerliste ein bisschen abarbeiten, Frau Grell, Frau Bickel, Herr Müller und dann Herr Vervölgyi zu den wenigen Patienten, also die Reaktion.

**Frau Wenzel-Seiffert:** Wir haben bis jetzt mitgenommen, dass es eigentlich keine klaren Kriterien gibt, aufgrund derer man von vornherein klar sagen kann, wer von einer Dreifachtherapie bzw. wer von einer Umstellung auf LABA/LAMA profitieren kann. Die einzige Gruppe, die man aus den Leitlinien klar herauslesen kann, sind die Patienten mit der Asthmakomponente. Deswegen habe ich auch folgende Fragen: Kann man sie vorher identifizieren oder nicht? Inwieweit waren sie auch in dieser Studie enthalten, oder könnte man sie vielleicht herausnehmen?

Dann eine andere Frage. Es ist ja eigentlich eine etwas historische Medikation, die Sie untersucht haben, LABA/ICS. Seit GOLD 2017; in der FLAME-Studie ist das ja nicht mehr die erste Wahl, sondern kommt ja eigentlich, wenn man das so liest, immer erst dann infrage, wenn LABA/LAMA, die man ja nach der Monotherapie einsetzen würde, nicht gegriffen hat. Man kann aber doch davon ausgehen, dass die Patienten, die Sie in Ihrer Studie eingeschlossen haben, nun keine sind, die vorher schon einmal LABA/LAMA bekommen haben, weil das ja eigentlich eine etwas neuere Entwicklung ist? Das heißt, die waren vorher alle nur auf LAMA/LABA.

Die dritte Frage richtet sich dann an Herrn Kardos: Sie haben die Eosinophilenzahl erwähnt. Ich habe die Leitlinie bis jetzt soweit gelesen, dass es noch sehr in Diskussion ist, inwieweit man sich hier an

einer Eosinophilenzahl orientiert. Das wäre natürlich ein schönes Kriterium, wenn man es heranziehen könnte, aber erschien mir bislang – das mag ja bei der nächsten Überarbeitung dann anders aussehen – doch noch offen zu sein, zumal zum Zeitpunkt des Aufsetzens der Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das für den pU? – Frau Mohrlang.

**Frau Dr. Mohrlang (GSK):** Ich möchte bestätigen, dass alle Patienten, die in die IMPACT-Studie eingeschlossen worden sind, drei Monate vorher eine Erhaltungstherapie hatten. Es ist völlig richtig: Die Studie lief ja von 2014 an; es war also tatsächlich ein sehr geringer Anteil von Patienten vorher bereits mit einer LAMA/LABA-Therapie behandelt. In der Tat haben sich ja erst – 2016 wurde die immer wieder zitierte FLAME-Studie erst veröffentlicht – im Laufe der laufenden IMPACT-Studie diese neuen Erkenntnisse gezeigt, und sie wurden erst dann in die Leitlinienstrategiepapiere eingearbeitet.

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

**Herr Dr. Kardos (DGP):** Was die Eosinophile betrifft, gibt es noch keine endgültige Aussage. Es gibt viele retrospektive Auswertungen, Post-hoc-Auswertungen, die zeigen, dass in Studien seit 2000 Patienten, die Eosinophile hatten, von der ICS-Therapie profitierten. Es gibt eine einzige Studie, in die Patienten mit leichterer COPD mit viel kardialer Komorbidität eingeschlossen worden sind, und in dieser einzigen großen Studie von GSK konnte nicht gezeigt werden, dass Eosinophile hier einen Vorteil bringen. Alle anderen geplanten Auswertungen, Post-hoc-Auswertungen von Eosinophilen haben das gezeigt. Ich gehe davon aus, dass dies im nächsten GOLD-Update beinhaltet sein wird. Ein bisschen umstritten sind noch die Grenzen, ob man nun 2 Prozent Eosinophile nimmt, ob man 150 Zellen oder ob man 300 Zellen nimmt. Es ist wahrscheinlich keine binäre Entscheidung möglich, sondern das ist eine Dosiswirkungsgeschichte: je mehr Eosinophile, umso eher profitiert der Patient von ICS.

Eine weitere Anmerkung, wenn es erlaubt ist, zu Professor Hecken: Die beiden Studien haben gezeigt, die Triple-Studien haben doch deutliche Vorteile bei gewissermaßen verschiedenen Patienten gezeigt. Insofern würde ich schon sagen, dass die Triple-Therapie – – Das ist ja alles eine statistische Auswertung mit Konfidenzintervallen usw. Manche haben nicht profitiert, im Mittelwert profitiert, und ein Verdünnungseffekt kam dazu, weil auch solche Patienten eingeschlossen worden sind, bei denen man wegen niedrigerer Eosinophile im Voraus wusste, sie würden nicht profitieren. Aber unter dem Strich haben alle profitiert, die in die Studie aufgenommen worden sind. Also, im Mittelwert haben sie profitiert, sowohl in TRIBUTE als dann auch in IMPACT.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das war, glaube ich, nicht der Sinn meiner Anmerkung, Herr Kardos. Konfidenzintervalle kann ich auch lesen. Die entscheidende Frage ist: Ist die zVT richtig umgesetzt worden? Bevor diese Anhörung begonnen hat, war ich persönlich eigentlich davon überzeugt, dass sie umgesetzt worden wäre. Nach einigen Äußerungen, die ich in der letzten Stunde gehört habe, ist diese eigentlich bei mir bestehende Auffassung jetzt ein bisschen ins Wanken gekommen. Das war ja auch der Zweck der Fragestellung, die jetzt eben vom GKV-SV kam: Wenn man sagt, ja, wir wissen das nicht so genau, und der eine sagt so und der andere sagt so, dann ist das für die Beurteilung der Frage, ob die zVT umgesetzt worden ist, ob die Patienten im Vergleichsarm adäquat behandelt worden sind oder nicht, natürlich ein bisschen, so sage ich einmal, diskussionswürdiger. Also, die Konfidenzintervallbetrachtung ist die eine Seite der Medaille. Die andere Frage ist, wodurch diese Konfidenzintervalle entstanden sind und inwieweit das eben am Ende die zVT ist. Das sage ich, damit da überhaupt kein Missverständnis aufkommt; das ist nicht mein Punkt. Allerdings ist mit zunehmendem Verlauf dieser Anhörung meine Verwirrung gestiegen. Ich sehe mich im Augenblick etwas mehr im Ungewissen, als

ich es noch nach Lektüre der schriftlichen Unterlagen war. Das ist einfach der Punkt. Frau Grell wird das aber jetzt weiter aufklären. – Bitte schön, Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Damit überfordern sie mich aber, Herr Professor Hecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja; ich bin im Moment auch ein bisschen überfordert.

**Frau Dr. Grell:** Ich wollte mit etwas Simplerem beginnen. So wenig Patienten waren es gar nicht. Wenn ich zusammenzähle, alle, die LAMA/LABA bekommen, mit oder ohne, nur LAMA/LABA, plus ICS, plus Xanthine oder so weiter, dann bin ich etwa bei 20 Prozent. Also, so wahnsinnig wenig sind es im IMPACT nicht, so über den Daumen vielleicht 12 Prozent.

Aber mein eigentlicher Punkt kommt dann zum Tragen, wenn wir uns die Frage stellen, was ja hier sehr relevant ist, welche Patienten wir eigentlich auf LABA/LAMA umstellen und welche wir in die Triple aufnehmen. Wenn man nun die FLAME-Studie, die ja dem zugrunde liegt, so eins zu eins übernehmen könnte, dann wären ja Ihre Bedenken als Kliniker eigentlich nicht gerechtfertigt. Aber sie sind ja gerechtfertigt, weil in der FLAME-Studie ein Viertel, also 25 Prozent, gar nicht in diese Gruppe passten, sondern wesentlich leichter waren. Sie sind ja berechtigt, weil die Patienten der Subgruppe mit schwerer COPD überhaupt nicht von LABA/LAMA profitiert haben.

Die Bedenken sind ja auch vor dem Hintergrund dessen berechtigt, was meines Erachtens interessanterweise in einem Leserbrief zu dieser Studie geschrieben wurde, dass die Patienten, die in der FLAME-Studie eine Exazerbation hatten, so wie sie da definiert war, zu 74 Prozent gar keiner Behandlung bedurften. Das sehen wir, glaube ich, im klinischen Alltag anders – so habe ich das jedenfalls verstanden; Sie sehen da ja doch eine Interventionsbedürftigkeit –, sodass die Grundlage dieser FLAME-Studie – das ergibt sich ja auch aus allen Ihren Äußerungen; ansonsten hätten Sie ja gesagt, nee, klar, immer LABA/LAMA, alles in Ordnung – eben nicht so unkompliziert ist, um es höflich auszudrücken.

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

**Herr Dr. Kardos (DGP):** In der FLAME-Studie wurden auch die sogenannten leichten Exazerbationen gezählt, die wir in der Praxis gar nicht erfassen; denn die Definition ist so, dass solche Patienten ja gar nicht zu uns kommen. Dass sie keine Therapie bekommen, ist nicht korrekt, weil die Patienten ja ihre kurz wirksame bronchodilatatorische Therapie intensivieren müssen. Paul Jones hat nachgewiesen, dass die Patienten mit diesen leichten Exazerbationen eine ganz massive Beeinträchtigung ihrer Prognose und ihrer Lebensqualität haben. Dafür gibt es Paper. Wir haben in der Praxis dazu wenig zu sagen, weil wir diese Patienten eben nicht sehen. Wissenschaftlich sind sie ausgewertet worden, und es hat sich gezeigt, dass der Einfluss dieser leichten Exazerbationen wichtig ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Bickel, Frau Müller, Herrn Vervölgyi und Herrn Kuhn, und dann machen wir Schluss.

**Frau Bickel:** Ich habe noch eine Frage zum abrupten Absetzen von ICS, das vom IQWiG angesprochen und von Herrn Mayer dann aufgegriffen wurde. Die sich daran anschließende Frage ist: Wann würde man dann mit einem Wiederauftreten von Exazerbationen rechnen, wenn man das „abrupt“ absetzt? Ich glaube, Sie hatten auch erwähnt, dass Sie dazu Daten haben. Vielleicht kann der pU auch noch etwas dazu sagen, was denn herauskäme, wenn man das vielleicht anders auswertete.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Hennig, und dann hatte sich auch Herr Welte an dieser Stelle noch gemeldet. – Herr Hennig zuerst und dann Herr Welte.



**Herr Dr. Hennig (GSK):** Sie haben nach dem Zeitraum gefragt, den wir für die Sensitivitätsanalysen angesetzt haben, die ich gerade schon skizziert habe. Für uns war der naheliegende Zeitraum, vier Wochen zu wählen, weil diese vier Wochen zum einen durch das Studiendesign bedingt waren: Nach vier Wochen war die erste Visite. Wir haben auch nach diesen vier Wochen noch weitere Endpunkte untersucht – für die Lebensqualität war der erste Messzeitpunkt nach vier Wochen –, sodass wir für diese Sensitivitätsanalysen den Zeitraum von vier Wochen angelegt haben.

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

**Herr Dr. Welte (GSK):** Ich wollte noch etwas zum Thema sagen. Sie hatten ja gefragt: Ist denn die zVT umgesetzt worden? – Ich denke, das Thema Lebensqualität spricht sehr dafür, dass die zVT umgesetzt wurde. Warum? Weil wir in allen drei Armen der IMPACT-Studie sehen, dass die Lebensqualität sich signifikant verbesserte, sowohl im CAT, also dem COPD-Assessment-Test, als auch im St George's, wenn man die Gesamtstudie anguckt. Wenn man nur die für Deutschland relevante Substudie – diese Teilpopulation, 17 Prozent der gesamten IMPACT-Studie – betrachtet, dann verlieren wir zwar den CAT, weil er gerade von der Signifikanz her auf 0,066 bei den Respondern geht, also im Vergleich; aber trotzdem sehe ich selber nur beim CAT einen Vorteil, auch für die LAMA/LABA-Gruppe, und wenn ich den St George's angucke, bleibt es konsistent. Beim St George's ist es so: Diejenigen, die zuvor ein ICS/LABA hatten und dann in der Randomisierung auf ein LABA/LAMA gewechselt wurden, sind im Schnitt hinsichtlich der Lebensqualität alle besser geworden, und zwar durchschnittlich und auch, was die Responder angeht, und dies statistisch signifikant.

Beim MCID ist der Wert 4; das ist jeweils geschafft. Über 4 sind wir herausgelaufen, und wir haben auch einen statistisch signifikanten Effekt bezüglich der Responder: deutlich mehr Responder. Natürlich ist das, was wir dargestellt haben, dann der Unterschied von der Triple zum LAMA/LABA; er ist da auch noch statistisch signifikant. Es gibt also mehr Patienten, die von dem Triple einen Vorteil hatten, wenn ich mir das von den Respondern anschau. Aber der LAMA/LABA-Arm alleine ist deutlich besser geworden, und dies spricht meiner Meinung nach doch absolut dafür, dass ich hier eine patientenindividuelle Therapieoptimierung hatte; ansonsten wäre die Lebensqualität nicht besser geworden. In Bezug auf die Lebensqualität wurde, wie wohl allen bekannt ist, natürlich bei Studieneintritt zunächst einmal die Baseline gemessen. Dann wurde sie nach 52 Wochen erneut gemessen – das ist auch das, worauf ich mich fokussiere –, und die Daten sind eindeutig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Herr Welte. – Nachfrage von Frau Bickel dazu.

**Frau Bickel:** Ich muss leider noch einmal auf diesen Vierwochenzeitraum zurückkommen. Da war eben auch meine Frage an die Kliniker: Würden Sie denn – das hatten Sie zwar nicht bestätigt; Sie haben ja gesagt, dass man ICS letztendlich einfach absetzen kann – erwarten, dass in den vier Wochen dann gegebenenfalls Exazerbationen auftreten, ja oder nein, in den ersten vier Wochen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schultz und dann Herr Kardos.

**Herr Dr. Schultz (Pneumolog. Praxis Berlin):** Ich habe Ihnen ja gesagt, dass wir das öfter machen und dass wir bei einem Teil der Patienten tatsächlich in den ersten vier Wochen Exazerbationen sehen; oder sie werden sozusagen schlechter. Ob wir das jetzt immer als Exazerbation bezeichnen, hängt immer davon ab, wann der Patient wiederkommt. Der kommt manchmal eben nach einer Woche wieder und sagt, ich brauche das – aber das würde sich schon in den ersten vier Wochen abzeichnen –, während der Großteil der Patienten das dann eben nicht braucht. Aber ein Teil der Patienten würde innerhalb der ersten vier Wochen kommen.

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

**Herr Dr. Kardos (DGP):** Ich würde auch zustimmen und vielleicht dadurch ergänzen: Wenn es mehr als sechs Wochen in Anspruch nimmt und dann erst die Exazerbationen auftreten, dann weiß ich nicht, ob das wirklich mit dem Absetzen von ICS zu tun hatte. Es gibt eine Studie von ORAL aus Amerika. Sie haben es gewagt, bei stationär behandelten COPD-Patienten mit schwerer Exazerbation das ICS abzusetzen, und sie haben wohl drei Monate beobachtet, während derer keine gehäuften Exazerbationen nach Absetzen von ICS nach stationärer Behandlung schwerer ICS-Exazerbationen zu sehen waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Müller, dann Herrn Vervölgyi und Herrn Kuhn.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe nur noch eine allerletzte, ganz kurze Klarstellung zu der zVT-Diskussion, und dann würde ich gern etwas anderes ansprechen, nämlich das Gesamtüberleben, was auch sehr wichtig ist.

Noch einmal kurz zur zVT-Diskussion: Ich hatte manchmal das Gefühl, dass es hier ein bisschen durcheinander ging, was die geeignete Umsetzung der zVT ist und was die Ergebnisse dieser Studie sind. Auf die Frage von Herrn Kuhn zum Beispiel, der versucht hat festzuklopfen, ob für einen Großteil oder einen größeren Teil unter Umständen patientenindividuell ICS weiter angezeigt gewesen wäre, haben Sie, Herr Dr. Kardos, unter anderem begründet, warum Sie ICS für wichtig halten; Sie haben es aber mit der IMPACT-Studie begründet, also sozusagen mit dem Ergebnis dessen, was hier untersucht werden sollte. Es ist natürlich schwierig für Kliniker; es ist klar, Sie beziehen ja alles, was Sie wissen, für den einzelnen Patienten ein. Selbstverständlich beziehen Sie Ergebnisse dieser Studie mit ein.

Meine Frage ist: Habe ich es richtig verstanden, dass bei dem, was Sie da jetzt geäußert haben, die Ergebnisse der IMPACT-Studie, über die wir hier sprechen, eine Rolle spielen? Ist das richtig, oder haben Sie das theoretisch ausgeblendet, als wüssten Sie das noch nicht?

**Herr Dr. Kardos (DGP):** Also, offen gesagt, ich habe das nicht ausgeblendet. Das ist auch eine Unterstützung für diese Auffassung. Es gibt, wie gesagt, eine zweite Studie mit 1.000 Patienten mit ähnlichem Ergebnis, und es gibt noch einzelne Beobachtungsstudien, die das ebenfalls sagen. Für mich ist das also ein konsolidiertes Ergebnis.

**Frau Dr. Müller:** Aber unter Einbeziehung dessen, was wir bei ... (akustisch unverständlich)

**Herr Dr. Kardos (DGP):** Ja, unter Einbeziehung, ja.

**Frau Dr. Müller:** Okay. Das ist wichtig.

**Herr Dr. Kardos (DGP):** Ja, zugegebenermaßen.

**Frau Dr. Müller:** Dann habe ich eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar zum Gesamtüberleben. Sie beanspruchen ja einen Zusatznutzen auch wegen des Vorteils beim Gesamtüberleben, was ja in dieser Indikation zunächst einmal nicht so sehr im Vordergrund steht. Das IQWiG hat da noch einmal genau nachgeguckt, weil es relativ wenig Ereignisse sind –1,3 Prozent unter der Dreifachkombi und 2,8 Prozent unter der Zweifachkombi –, und hat selbst noch einmal ein allerdings relatives Risiko berechnet, statt einer Hazard Ratio für tödliche UEs, die ja irgendwann im Outcome auch einen Tod haben; aber es ist das Outcome, kann also später stattfinden.

Meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer ist: In welcher Population haben Sie die Gesamtmortalität erhoben, können Sie das noch mal begründen, und warum und wie lange, also in einem Full Analysis Set oder im Safety Set? Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen und auch noch einmal begründen – ich vermute, es war das Safety-Set –, warum hier ein Safety-Endpunkt erhoben wurde, was ja das Problem birgt, dass nur eine begrenzte Zeit nach Therapieende erfasst wird.

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

**Herr Dr. Hennig (GSK):** Danke für die berechtigte Frage. Letztendlich wollten wir die Mortalität möglichst umfassend beleuchten, und dazu haben wir zwei Todeszeitendpunkte, Mortalitätsendpunkte betrachtet. Bei dem Endpunkt „Todesfälle jeglicher Ursache“ wurden diejenigen Todesfälle berücksichtigt, die während der Behandlung mit Studienmedikation auftraten, also unter kontrollierten Studienbedingungen. Beim zweiten Endpunkt, den Sie auch gerade ansprachen, „tödliche schwere unerwünschte Ereignisse“, gingen darüber hinaus auch Todesfälle ein, die nach Absetzen der Studienmedikation auftraten. Dieser Endpunkt weist somit eine gewisse Unsicherheit bezüglich des Zusammenhangs mit der Studienmedikation auf; denn der Patient konnte nach Absetzen der Studienmedikation irgendein anderes Medikament oder auch gar kein COPD-Medikament erhalten.

Bei beiden Endpunkten – das ist uns an dieser Stelle noch einmal ganz wichtig – sehen wir einen Vorteil der Dreifachtherapie. Beim Endpunkt „tödliche SUEs“, also bei dem Endpunkt, der auch Todesfälle nach Absetzen der Studienmedikation berücksichtigt, gab es eine Senkung der Mortalität um circa 40 Prozent, von 2,8 Prozent auf 1,7 Prozent. Beim Endpunkt „Todesfall jeglicher Ursache“, also dem Endpunkt, der innerhalb der Studie kontrolliert gesichert wurde, sehen wir eine Senkung um mehr als 50 Prozent mit dem Hazard Ratio, ebenfalls von 2,8 auf 1,3 Prozent. Dieser Effekt ist statistisch signifikant mit einem p-Wert von 0,016.

**Frau Dr. Müller:** Da muss ich doch noch einmal nachfragen; das ist ja das, was eigentlich bekannt war. Meine Frage war: Ist es definitiv das Safety Set – wenn ja, dann warum –, in dem Sie die Gesamtmortalität erhoben haben? Also, bei den SUEs ist es klar; da ist es das Safety Set, also das Outcome. Aber ich frage auch bezüglich der Gesamtmortalität: Warum erfolgte das nur mit dieser kurzen Nachbeobachtungsdauer? Warum haben Sie das nicht auch als Wirksamkeitsendpunkt erhoben?

Meine Frage betrifft diese sozusagen abgeschnittene Nachbeobachtungszeit. Es geht ja darum, was das IQWiG kritisiert, dass Patienten später verstorben sind und sie, weil Sie nur kurz nachbeobachtet haben, nicht mit enthalten sind. Sie sagen, der Unterschied ist nicht mehr so groß, wenn man sie mit einberechnet. Nun ist es ja so: Wenn Sie tödliche SUEs heranziehen, dann ist ja der Tod ein Outcome. Wenn sie vorher kein UE hatten, werden sie dann in der Zeit danach überhaupt noch erfasst, ist das also überhaupt in irgendeiner Art und Weise vergleichbar? Haben Sie praktisch jeden Todesfall, der nach der Nachbeobachtung, also nach Abschluss der Therapie plus sieben Tage, glaube ich, auftrat, rückwirkend einem UE zugeordnet? Anderenfalls verstehe ich nicht, wie man das vergleichen kann.

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

**Herr Dr. Hennig (GSK):** Zur ersten Frage. Die Todesfälle jeglicher Ursache wurden auf der ITT-Population ausgewertet.

(Frau Dr. Müller: ITT?)

– ITT.

**Frau Dr. Müller:** Ist das genau das Gleiche? Wenn man sich tödliche SUEs und sie anguckt, so sind die Zahlen gleich. Das bedeutet, da gab es keine Unterschiede.

**Herr Dr. Hennig (GSK):** Da gab es keine nennenswerten Unterschiede, aber – –

**Frau Dr. Müller:** Gar keine! Nicht ein einziger Patient Unterschied. Das ist so. – Okay. Danke.

**Herr Dr. Hennig (GSK):** Der zweite Endpunkt bezog sich natürlich auf die Safety-Population, sprich die Patienten, die tatsächlich das Medikament bekommen haben.

Zu den Nachbeobachtungszeiten, bezüglich derer Sie auch nachfragten, möchte ich noch einmal hervorheben, dass bei diesem zweiten Endpunkt „tödliche SUEs“ auch Nachbeobachtungen von bis zu 150 Tagen berücksichtigt werden. Das heißt, in einem konkreten Fall wurde nach über fünf Monaten, nachdem der Patient das Medikament abgesetzt hat, dieser Todesfall beobachtet. Solche Todesfälle gehen dann in diese zweite Analyse letztendlich mit ein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ganz kurz: Aber doch insofern selektiv, als nur dann, wenn vor diesem Zeitraum, vor Beendigung der Studie, überhaupt ein UE festgestellt wurde, man irgendwann nach dem Outcome guckt? Es könnten aber Todesfälle aufgetreten sein – das ist ja auch das Übliche, wenn man sie als Wirksamkeitsendpunkt betrachtet –, die irgendeine andere Ursache haben oder bei denen zuvor kein UE da war, das dann schwerwiegend wird, weil es überhaupt nicht nachverfolgt wird. Das ist meine Frage.

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

**Herr Dr. Hennig (GSK):** Also, der Anteil der Patienten, die nachverfolgt werden – – Es wurde natürlich versucht, von allen Patienten die Todesdaten entsprechend nachzubeobachten.

**Frau Dr. Müller:** Unabhängig davon, ob sie einen UE hatten oder nicht?

**Herr Dr. Hennig (GSK):** Ja, es wurde versucht.

**Frau Dr. Müller:** Aha, also doch; okay.

**Herr Dr. Hennig (GSK):** Ja. – Also, noch mal: Es wurde versucht, diese Todesfälle nachzubeobachten. Es gibt einen gewissen Prozentsatz, der aber im niedrigen einstelligen Bereich liegt, wo diese Todesfälle noch nicht bei allen Patienten nachbeobachtet wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Frau Berchtold.

**Frau Dr. Dr. Berchtold (GSK):** Zu Ihrer berechtigten Frage: Wir erheben verschiedene Todeszeitpunkte in der Studie, zum einen die Gesamtmortalität on treatment, zum anderen die Gesamtmortalität off treatment. Da wir zugegebenermaßen von diesem Verringerungseffekt in Bezug auf die Sterblichkeit überrascht waren und dies kein primärer Endpunkt war, wird genau die Erhebung des Überlebensstatus der Patienten gerade noch durchgeführt, sodass wir, abgesehen von lediglich 20 Patienten, von 10.000 Patienten jeden Überlebensstatus des Patienten auch in der Off-treatment-Phase kennen. Darüber hinaus haben wir, wie Sie ganz richtig sagen, die Safety-Daten erhoben und hierzu die schweren unerwünschten Ereignisse definiert. Herr Hennig sagte schon, das sind Todesfälle, die von Tag 19 bis

Tag 150 nach Studienmedikation auftreten. Beispielsweise war der Fall, der am Tag 102 aufgetreten war, ein Gehirntumor; der Todesfall am Tag 150 war ein metastasiertes Lungenkarzinom. Das sind Beispiele hierfür und für die Erhebung der Mortalitätsdaten.

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

**Herr Dr. Welte (GSK):** Ich wollte noch etwas hinzufügen: Wir haben uns wirklich schwergetan, wie wir mit der Mortalität am besten umgehen, weil es eine kleine Zahl ist, ganz klar, und es ein sekundärer Endpunkt war. Aber wir haben uns dann entschieden, das in dem Dossier vollumfänglich so darzustellen und es auch zu bewerten. Warum? Es war ein geplanter sekundärer Endpunkt, und wir sind immer der Transparenz verpflichtet. Wir haben dann auch ganz genaue Analysen gemacht und haben nachvollzogen, dass es nicht irgendwelche onkologischen Erkrankungen oder irgendetwas anders wäre, was dazu führt, dass wir auf einmal diesen Unterschied zwischen den Armen sehen. Nein, wir fanden, dass es primär COPD-assoziierte Sterblichkeit ist, und was wir hatten, war eben im Dreifacharm eine verminderte kardiovaskuläre Sterblichkeit und eine verminderte respiratorische Sterblichkeit. Das kann man sehr gut damit erklären, dass Exazerbationen verhindert wurden und Exazerbationen eben, wenn man Pech hat, tödlich enden können.

Schlussendlich haben wir uns auch gesagt: Wir müssen es doch wirklich darstellen, weil die Daten eben die Daten sind, und man möchte sich nicht ausmalen, was passiert wäre, wenn die Daten in die andere Richtung gegangen wären. Dann hätte sicherlich jeder gesagt: Das sind kleine Zahlen, aber trotzdem ist das doch ganz wichtig. Deshalb haben wir es so dargestellt, wie wir es dargestellt haben. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Letzte Nachfrage: Aber Sie haben ja im Dossier die Zahlen on Treatment dargestellt und nicht die Off-treatment-Zahlen, die ja eigentlich diejenigen wären, die nach herkömmlicher Vorgehensweise die interessanteren wären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Welte, Herr Hennig.

**Herr Dr. Welte (GSK):** Ja, wir haben die On-treatment-Zahlen dargestellt, erstens aus einem einfachen Grund: Die On-treatment-Zahlen haben wir vollständig verfügbar, bei den Off-treatment-Daten gibt es, wie Frau Berchtold schon dargestellt hat, noch ein kleines Fragezeichen. Zweitens sind wir bei den On-treatment-Daten sicher, was passiert ist. Das war im sicheren Study-Setting-Bereich in der Umgebung. Wir wissen, welche Medikamente der Patient bekam, welche Erkrankungen er hatte, wir wissen alles. Das ist etwas, wo wir keine Unsicherheit haben. Im Off-treatment-Bereich wissen wir äußerst wenig. Da ist es im Augenblick sogar schwierig, herauszufinden, wie der Überlebenszustand von einigen Patienten ist. Dann können Sie sich vorstellen, wie schwierig es ist, herauszufinden, wie die Behandlung dieser Patienten war, was genau sie hatten und woran sie ganz genau gestorben sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Hennig. – Erledigt? – Okay. – Herr Vervölgyi, dann Herr Kuhn.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte noch auf zwei Punkte eingehen. Das ist zum einen das, was Herr Rasch vom vfa eben gesagt hat, dass es jedenfalls nur wenige Patienten sind. Ich habe die Diskussion eher so verstanden, dass eigentlich unklar ist, wie viele Patienten es genau sind. Auch wenn es wenige wären, dann ist, wenn das genau diejenigen Patienten sind, die den Effekt treiben, natürlich auch bei

wenigen Patienten ein Problem da. Von daher kann man es nicht unbedingt an der Zahl derjenigen Patienten festmachen, bei denen die zVT umgesetzt ist oder nicht.

Den anderen Kommentar, den ich noch äußern möchte, bezieht sich auf das, was Herr Welte eben zur Lebensqualität gesagt hat: Dass sie sich in allen drei Armen verbessern, war Ihr Argument dafür, dass es eine patientenindividuelle Therapieoptimierung gibt. Es hat ja auch niemand behauptet, dass alle Patienten im Vergleichsarm falsch behandelt worden sind, sondern nur ein Teil der Patienten. Das heißt, wenn ein Großteil der Patienten oder sogar ein größerer Teil, wie wir heute schon gelernt haben, mit LABA/LAMA zurechtkommt, dann kann man sich schließlich auch nicht wundern, dass sich im Mittel über alle Patienten die Lebensqualität verbessert. Man sieht ja trotzdem Effekte zugunsten der Dreifachkombination. Das heißt, auch das könnte man so interpretieren, dass ein Teil der Patienten nicht richtig eingestellt ist und sich deswegen die Lebensqualität eben nicht so viel verbessert wie in dem anderen Arm. Also, man kann das in alle anderen Richtungen genauso interpretieren.

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

**Herr Dr. Hennig (GSK):** Ja, wie Sie sagen: Man kann es in alle Richtungen interpretieren. Ich könnte auch folgende Interpretation anstellen: Wenn es tatsächlich viele Patienten wären, bei denen es nicht zuträfe, dann hätte sich die Lebensqualität verschlechtern müssen, weil das den größten Teil ausmacht. – Also, man kann dieses Argument meiner Ansicht nach so oder so drehen. Aber für uns ist und bleibt halt entscheidend, dass sich die Lebensqualität, unabhängig von der tatsächlich unterliegenden Verteilung, definitiv bessert.

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

**Herr Kuhn:** Danke. – Ich glaube, die Baseline-Vergleiche bei der Lebensqualität sind immer mit extremen Unsicherheiten behaftet, weil man da natürlich auch Studieneffekte durch die Teilnahme des Patienten an der Studie hat. Durch die häufigere Nachbeobachtung kann sich die Lebensqualität natürlich entscheidend verändern.

Ich habe allerdings noch eine andere Frage, die auf Ihre Studie bzw. auf die Baseline-Charakteristika der Patienten zuläuft. Sie haben ja vorhin gesagt, LABA/LAMA war nur 20 Prozent; so hatte Frau Grell gesagt. Das bezieht sich aber nur auf die Behandlung zum Studieneintritt. Sie haben keine Zahlen dazu, wie viele Patienten zuvor, also vor ihrer jetzigen LABA/ICS-Kombination, mit LABA/LAMA behandelt wurden und eventuell darunter Exazerbationen hatten; diese Zahlen haben Sie nicht. Habe ich das richtig verstanden?

Außerdem würde mich noch interessieren, wie viele Patienten in der Studie denn eine sogenannte Asthmakomponente hatten oder wie viele Patienten mit erhöhten Eosinophilenwerten in die Studie eingeschlossen wurden. Haben Sie dazu Zahlen?

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

**Frau Dr. Mohrlang (GSK):** Dann fange ich einmal mit Ihren letzten beiden Fragen an. Wir haben tatsächlich für alle Patienten auch die Bluteosinophilenzahl erhoben. Damit ist es auch die erste prospektive Studie, die dies getan hat. Die Effekte, die wir beobachtet haben, sind allerdings bei allen Patienten zu beobachten gewesen, unabhängig von der Zahl der Bluteosinophilen. Die Effekte waren aber umso höher, je höher die Bluteosinophilenwerte waren.

Zu Ihrer zweiten Frage, Asthma: Meines Erachtens sehen wir es zu Recht als positiven Teil unserer Studie an, dass Patienten, die eine Asthmahistorie hatten, die also irgendwann einmal in ihrer Anamnese Asthma gehabt haben, trotzdem in die Studie eingeschlossen werden konnten. Die Tatsache aber, dass sehr klare COPD-Kriterien angewendet wurden – Patienten 65 Jahre etc. pp., Reversibilitätskriterien entsprechend angewendet wurden, Raucheranamnese usw. –, zeigt für uns ganz klar, dass alle Patienten beim Eintritt in die Studie eine COPD hatten und kein Asthma. – Dann gab es noch eine dritte Frage; aber ich glaube, es gibt schon eine weitere Rückfrage von Ihnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Kuhn.

**Herr Kuhn:** Da sind Sie mir jetzt ein bisschen ausgewichen. Ich wollte eigentlich folgende Zahlen haben: Wie viele Patienten hatten Eosinophilie zu Baseline, und wie viele Patienten hatten Asthma in der Vorgeschichte? Auch die werden ja älter.

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

**Herr Dr. Hennig (GSK):** Ja, ich kann Ihnen die exakten Daten jetzt auch nicht aus dem Stegreif nennen; aber wenn Sie daran interessiert sind, können wir sie sicherlich nachliefern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. – Ich sehe keine Fragen mehr. – Ja, Frau Berchtold repliziert, und dann können Sie auch sofort das Schlusswort halten.

**Frau Dr. Dr. Berchtold (GSK):** Zu Ihrer Frage mit den Asthmapatienten: Das ist ein aus unserer Sicht sehr relevanter Punkt, weil es ein Stück weit die Versorgungsrealität in Deutschland abbildet und auch im DMP-Programm beispielsweise so aufgenommen ist, dass Patienten mit einer COPD-Diagnose und einer Asthma-Vorgeschichte entsprechend nach COPD behandelt werden.

Zu den Daten: Wir haben in der Studie Reversibilitätsdaten bestimmt, die bei 18 Prozent lagen. Das ist kein klares Diagnostikum für ein Asthma, kann aber einen Hinweis darstellen und ist, wie gesagt, dadurch gesichert worden, dass eine reine COPD-Diagnose zum Einschlusskriterium vorliegen musste.

Zur Vortherapie, Ihrer zweiten oder dritten Frage, die Sie noch angeführt hatten: Wir hatten die Vortherapie über die Erhaltungstherapie der vorangegangenen drei Monate für alle Patienten erhoben, was dem klassischen Studiendesign entspricht, und dann eben in die Run-in-Phase eingeschlossen. In der Run-in-Phase gab es keine Änderung der medikamentösen Therapie, sodass die Vortherapie diejenige Therapie ist, die wir vor der Studie kannten und zugrunde gelegt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Beantwortet? – Dann gebe ich jetzt dem pU die Möglichkeit, aus seiner Sicht noch einmal die letzten 90 Minuten zusammenzufassen, wenn Sie dies wünschen. – Bitte schön, Frau Berchtold.

**Frau Dr. Dr. Berchtold (GSK):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen herzlichen Dank. – Wir möchten zusammenfassend noch einmal betonen, dass aus unserer Sicht in der IMPACT-Studie die aktuell vorgegebene zVT in dieser zulassungskonformen Teilpopulation abgebildet ist. Wichtig ist für uns, dass die patientenrelevanten Ergebnisse in den Bereichen Morbidität, Lebensqualität und Mortalität sowohl für die optimale Versorgung der COPD-Patienten als auch für die Nutzenbewertung der Dreifachtherapie mit Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol von höchster Relevanz sind. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben, und dafür, dass Sie da waren. Wir werden das jetzt in unsere Entscheidungsfindung einzubeziehen haben. Diese Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 12:32 Uhr