

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoffkombination Fluticason/Umeclidinium/Vilanterol

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 26. März 2019
von 10:00 Uhr bis 11:21 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Albus

Frau Dr. Selig

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

Frau Dr. Dudenhöffer

Herr Dr. Schoof

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

Herr PD Dr. Hennig

Frau Dr. Mohrlang

Frau Dr. Orehoung

Herr Dr. Welte

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

Herr Prof. Dr. Worth

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin:**

Herr Dr. Kardos

Angemeldeter Teilnehmer vom **Institut für Atemwegsforschung GmbH (insaf):**

Herr PD Dr. Beeh

Angemeldeter Teilnehmer von der **Medizinischen Hochschule Hannover (MHH):**

Herr Prof. Dr. Welte

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

Herr Kumpf

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 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 Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Anwendungsgebiet. Es geht um Trelegy Ellipta und Elebrato Ellipta, jetzt angezeigt für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronischer obstruktiver Lungenerkrankung, die eine LABA- und LAMA-Kombination eben nicht als ausreichende Einstellung erfahren.

Wir haben im Stellungnahmeverfahren eine Reihe von Stellungnahmen zur Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Februar 2019 erhalten, zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer GlaxoSmith Kline, dann von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, weiter von der Deutschen Atemwegsliga, von Herrn Professor Welte, Medizinische Hochschule Hannover, als Einzel-sachverständigem, Herrn Privatdozent Dr. Beeh vom Institut für Atemwegsforschung GmbH sowie von Berlin-Chemie, von Boehringer Ingelheim und vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, weil wir Wortprotokoll führen, die Anwesenheit für ebendieses Protokoll feststellen und bitte Sie, nachher, falls Sie das Wort ergreifen, jeweils Ihren Namen, entsendendes Unternehmen oder Gesellschaft oder Institution zu benennen.

Für GlaxoSmith Kline sind da Herr Dr. Welte, Frau Dr. Orehoun, Frau Dr. Mohrlang und Herr Privatdozent Dr. Hennig – jawohl. Für die Deutsche Atemwegsliga müsste Herr Professor Dr. Worth da sein – jawohl –, dann für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin Herr Kardos – jawohl –, Herr Privatdozent Dr. Beeh für das Institut für Atemwegsforschung – jawohl –, Herr Professor Welte von der Medizinischen Hochschule Hannover – jawohl –, dann Herr Dr. Albus und Frau Dr. Selig von Berlin-Chemie – ja –, Frau Dr. Dudenhöffer sowie Herr Dr. Schoof für Boehringer – jawohl – sowie Herr Kumpf und Herr Dr. Rasch für den vfa. Damit sind alle aufgerufen. Ich habe niemanden gesehen, der sich jetzt nicht gemeldet hat.

Ich gebe nun dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Möglichkeit, einfürend zur Dossierbewertung des IQWiG zu aus seiner Sicht wesentlichen Punkten Stellung zu nehmen. Danach würde mich in der Anhörung insbesondere von den Praktikern interessieren, wie Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus LABA/LAMA nicht ausreichend eingestellt sind, in der Praxis vorrangig behandelt werden. Ist hier eine Umstellung von LAMA/LABA auf ICS/LABA oder auf eine Triple-Therapie die Therapieoption, die präferiert gewählt wird? Außerdem ist folgende Frage ganz wichtig: Welche Kriterien spielen bei diesen Patienten für die Entscheidung für eine Therapieeskalation mit ICS eine Rolle? Das ist dann auch hinsichtlich der Frage ganz wichtig, ob und inwieweit hier eine patientenindividuelle Therapie in der zweckmäßigen Vergleichstherapie umgesetzt worden ist. – Zunächst aber hat der pharmazeutische Unternehmer das Wort. Wer macht das? – Frau Dr. Mohrlang, bitte.

Frau Dr. Mohrlang (GSK): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr verehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses sowie Vertreter der Fachgesellschaften! Verehrte Damen und Herren! Vielen herzlichen Dank für die einleitenden Worte und für die Möglichkeit, im Rahmen der Anhörung Stellung nehmen zu können. Ich möchte kurz meine Kollegen in ihrer Funktion vorstellen; die Namen haben Sie ja schon gehört. Neben mir sitzt Herr Welte für die Gesundheitsökonomie, dann Frau Orehoun aus dem medizinischen Fachbereich Atemwege und rechts davon Herr Hennig, der die Biostatistik leitet. Ich selber leite den medizinischen Fachbereich Pneumologie.

Im Folgenden würden wir uns gerne auf zwei Aspekte des Verfahrens konzentrieren, zum Ersten auf die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Wirkstoffkombination Fluticasonfuroat, Umeclidinium und Vilanterol im Rahmen der Indikationserweiterung und zum Zweiten auf die Umsetzung ebendieser zVT im vorliegenden Dossier.

Kommen wir zum ersten Punkt, zur zVT. Es geht in diesem Verfahren um Patienten mit moderater bis schwerer COPD, genauer gesagt, um denjenigen Teil dieser Patienten, die mit einer Kombination aus einem LAMA, also einem langwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten, und einem LABA, also einem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum, nicht ausreichend eingestellt sind. Für diese Gruppe ist unsere Wirkstoffkombination als Erhaltungstherapie zugelassen, und diese Kombination ist weiterhin die erste und einzige Dreifachkombination, die den Nutzenbewertungsprozess durchläuft. Jetzt treffen wir uns hier wegen der Erweiterung des Anwendungsgebietes. Es handelt sich also um eine relativ kleine Patientenpopulation innerhalb der Gruppe der COPD-Patienten. Wir sprechen von einem Anteil von etwa 10 Prozent.

Ich würde gern grundsätzlich noch einmal etwas zur Behandlung der Patienten mit moderater und schwerer COPD sagen, und zwar speziell zu unserer Gruppe, nämlich denjenigen, die mit LAMA und LABA vorbehandelt und nicht ausreichend eingestellt sind. Hier sagen uns die Leitlinien und auch die klinische Praxis, dass es letztlich drei Behandlungsoptionen gibt. Erstens, vereinfachend dargestellt, bleibt man bei LAMA und LABA und wechselt das Präparat, oder man behält zweitens das LABA bei und gibt ein ICS dazu, und drittens bleibt dann noch die Variante, dass man LAMA und LABA beibehält und ebenfalls ein ICS dazu gibt. Genau diese drei Optionen sind durch die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst. Wir haben diese drei Optionen auch in unseren beiden Studien IMPACT und FULFIL umfassend untersucht und dabei signifikante und eindrucksvolle Ergebnisse zugunsten der Dreifachtherapie gesehen.

Ich würde gerne zum zweiten Punkt kommen, nämlich der Umsetzung der zVT im vorliegenden Dossier. Das wichtigste Ziel der COPD-Therapie ist die Reduktion von Exazerbationen, also eine Vermeidung von plötzlichen Verschlechterungen der Erkrankung. Das zweite Ziel bleibt die Linderung der Krankheitssymptome und die Verbesserung der Lebensqualität. Wir betrachten hier jetzt besonders Patienten, die mit einer bestehenden LAMA/LABA-Vorbehandlung nicht ausreichend eingestellt sind und Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen. Es ist also davon auszugehen, dass bei diesen Patienten eine relevante entzündliche Komponente vorliegt; diese Patienten benötigen deshalb auch eine ICS-haltige Therapie.

Wichtig ist anzumerken, dass, bevor unsere beiden großen pivotalen Studien durchgeführt wurden, die Fragestellung bestand, ob derartige Patienten besser mit einer ICS-LABA-Zweifachkombination oder einer Dreifachkombination aus ICS/LAMA/LABA zu behandeln sind. In der aktuellen deutschen Leitlinie ist die Umstellung auf ICS/LABA oder ICS/LAMA/LABA daher auch als gleichwertig empfohlen.

Genau dies ist aus unserer Sicht auch die relevante Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung. Die beiden Studien FULFIL und IMPACT haben nicht nur das medizinische Wissen erweitert, sondern bieten auch eine belastbare Grundlage für die frühe Nutzenbewertung unserer Dreifachkombination. Die Ergebnisse der Studien zeigen für unsere Kombination entscheidende Vorteile gegenüber der Zweifachkombination ohne Anwendung des LAMA. Diese Vorteile konnten insbesondere bei Exazerbationen und bei der Lebensqualität der Patienten gezeigt werden; das sind Verbesserungen, die für die Patienten spürbar und auch für den Krankheitsverlauf bedeutsam sind. Eine Besonderheit dieser Nutzenbewertung ist ja, dass sich die zVT seit der ursprünglichen Festlegung im Jahr 2015 dreimal geändert hat. Bei der aktuellen zVT-Vorgabe schließt sich allerdings jetzt wieder der Kreis: Der im Dossier gezeigte Vergleich zu ICS/LABA entspricht auch der ursprünglichen zVT.

Deshalb würde ich gerne zusammenfassen, was dies für uns bedeutet: Zum einen ist sowohl durch die IMPACT- als auch die FULFIL-Studie die zVT umgesetzt bzw. für die Teilpopulation abgebildet, und zum anderen zeigen beide Studien ein konsistentes Bild. Die Dreifachkombination aus Fluticasonfuroat, Umeclidinium und Vilanterol führt zu signifikanten und medizinisch relevanten Verbesserungen in patientenrelevanten Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Ich schaue in die Runde. Fragen? – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank für die nochmalige Erläuterung. Ich habe eine Frage tatsächlich bezüglich der zVT. Die zVT wurde durch den G-BA als eine patientenindividuelle zVT festgelegt, die an die Charakteristika der Patienten anzupassen ist; dies spiegelt ja auch die Leitlinie wider. Wenn ich mir die deutsche S2k-Leitlinie oder auch die GOLD-Guideline anschau, sei es die 2018er oder auch die 2019er, die es im Moment bereits gibt, so ist ja darauf hingewiesen – ich zitiere hier sinngemäß –, dass jede Pharmakotherapie individuell ausgewählt werden soll, und zwar in Abhängigkeit von Symptomatik, Exazerbationsrisiko, Ansprechen, unerwünschten Effekten, Komorbiditäten, Patientenpräferenzen und –fähigkeit, verschiedene Inhalatoren korrekt anzuwenden.

Wenn ich mich richtig erinnere oder mir die Mitschrift der letzten Anhörung zu diesem Präparat vor Augen führe, dann ist das ja auch in dieser Anhörung genauso beschrieben worden. Es hat also diese ganz stark patientenindividuelle Komponente, und da hatten wir eben mit Ihrer Studie das Problem: Sie wählen die Behandlungen eben nicht patientenindividuell aus, sondern der Patient kommt für die Studie infrage und wird dann auf drei feststehende Therapieoptionen randomisiert, die eigentlich – so verstehe ich die Leitlinien – durchaus für unterschiedliche Patienten infrage kommen. Darin besteht mein Problem mit Ihrer Studie. Das haben wir auch so in unserer Bewertung geschrieben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir fangen mit Herrn Welte an, dann folgen Herr Worth und Herr Kardos.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Mein Name ist Tobias Welte. Mit Herrn Welte von GlaxoSmith Kline bin ich weder verwandt noch verschwägert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die entsprechende Frage habe ich mir gestern Abend gestellt. Aber ich habe Sie jetzt angeguckt.

(Heiterkeit)

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Ich vertraue Ihrem Urteil, Herr Hecken. – Ich bin der Direktor der Klinik für Pneumologie an der Medizinischen Hochschule, bin der Präsident der Europäischen Gesellschaft für Pneumologie, sitze als solcher als Dauerbeobachter bei den Sitzungen der European Medicine Agency und bin der Sprecher der Lancet Commission (COPD) für neue Therapien.

Ich verstehe nicht so unbedingt, was Sie mit patientenindividueller Therapie meinen; denn wir haben hier einen wesentlichen Punkt, nämlich die Exazerbation. Die Verschlechterungsepisode ist prognose-relevant sowie lebensqualitätsrelevant bei der COPD. Wir machen eine Basistherapie, maximal mit einer Doppelbronchodilatatortherapie. Wenn die Patienten dann noch symptomatisch sind, haben wir nur eine einzige Option; es gibt nur ein einziges Medikament, nämlich inhalative Kortikosteroide. Alle anderen Optionen, die wir in der Vergangenheit in Studien untersucht haben, sind durchgefallen: Theophyllin, lange der Standard, ist nach einer gerade im JAMA publizierten Studie absolut negativ im Hinblick auf Exazerbationen; Roflumilast, eine spezifische Weiterentwicklung des Theophyllin, ist nur

für eine sehr enge Patientengruppe geeignet, nämlich diejenigen mit metabolischem Syndrom und chronischer Bronchitis. Für die nicht kontrollierten Patienten bleibt nur eine Lösung, die Hinzunahme von inhalativen Kortikosteroiden. Wie soll man also bei mit der maximalen Standardtherapie nicht kontrollierten Patienten entscheiden? Man kann keine andere Option wählen; es gibt keine andere.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage Frau Wieseler, dann Herr Professor Worth, Herr Kardos, danach haben wir Frau Bickel auf der Frageliste.

Frau Dr. Wieseler: Ja, aber damit sagen Sie ja, dass für alle Patienten eine Triple-Therapie notwendig wäre.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Für alle Patienten, die unter LABA/LAMA im Hinblick auf die Exazerbationsraten nicht kontrolliert sind. Das heißt, es exazerbieren in etwa ein Viertel aller COPD-Patienten. Von diesen kann man die Hälfte mit LABA/LAMA kontrollieren. Wir sprechen also über eine Patientengruppe von etwa 10 Prozent der COPD-Patienten, die einen klaren Risikofaktor für Verschlechterung haben, nämlich die Exazerbation.

Frau Dr. Wieseler: Das ist richtig, und deshalb hat der G-BA in seiner zVT ja auch vorgesehen, dass eine Triple-Therapie in der zVT eine Option ist; eben die Erweiterung dieser LABA/LAMA-Therapie um ICS. Diese Triple-Therapie liegt in den Vergleichsgruppen der Studie, die wir hier für unsere Fragestellung haben, aber nicht vor. Unter anderem deshalb ist aus unserer Sicht die zVT hier nicht umgesetzt.

Herr PD Dr. Beeh (insaf): Darf ich gerade zu diesem Punkt kurz etwas einwerfen? – Ich komme aus Wiesbaden vom Institut für Atemwegsforschung und bin Pneumologe.

Bei den Patienten, die auf LABA/LAMA nicht kontrolliert sind im Sinne von Exazerbationen, müssen wir in der klinischen Praxis davon ausgehen, dass bei ihnen eine entzündliche Komponente als Exazerbationstreiber vorliegt. Das heißt, für diese Patienten ist der nächste Schritt die Einführung eines antiinflammatorischen Prinzips. Das kann aber sowohl eine ICS-LABA-Kombination sein –diese Möglichkeit wird sowohl in der deutschen Leitlinie als auch in der GOLD-Leitlinie bis 2018 ausdrücklich erwähnt – oder eine Eskalation auf Triple-Therapie.

Bis vor Kurzem gab es aber keine Evidenz dafür, dass eine Triple-Eskalation gegenüber einer ICS-LABA-Zweifachkombination vorrangig wäre. Deswegen ist hier genau der Punkt, wie ich es in meiner Stellungnahme auch geschrieben habe, dass für diejenigen Patienten aus der IMPACT-Population, die trotz LABA/LAMA gehäuft exazerbieren, sehr wohl auch die Umstellung auf ein ICS/LABA eine Therapieoptimierung darstellen kann, weil bei diesen Patienten unter Umständen die entzündliche Komponente so stark hinter den Exazerbationen steckt, dass bereits mit einer ICS-LABA-Kombination eine Kontrolle erreicht werden kann. Genau aus diesem Grund ist diese Option auch in den Leitlinien erwähnt. Es ist also sowohl die Umsetzung auf ICS/LABA als auch die Eskalation auf Triple möglich. Dafür, was vor- und nachrangig ist, gab es bis 2018, genau bis zu diesen Studien, keine Evidenz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht nochmals zur Fragestellung der Bewertung hier. Die Fragestellung der Bewertung ist nicht, welche offenen Fragen wir 2018 noch hatten, sondern die Fragestellung der Bewertung ist jetzt, zu diesem Zeitpunkt, da wir die Triple-Therapie als neues Medikament haben: Welche Therapie würden wir als Alternative jetzt aktuell wählen, wenn wir nicht dieses Präparat wählen wollten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Beeh.

Herr PD Dr. Beeh (insaf): Die Antwort darauf ist, dass dies nach dem Stand heute eine Triple-Behandlung wäre. Aber warum? Wegen der Studie IMPACT, über die wir hier gerade sprechen. Ich glaube, Sie können dem Unternehmer nicht vorwerfen, dass er quasi eine Studie aufgesetzt hat, um Evidenz zu generieren, auf die wir uns heute beziehen. Das ist schlicht und ergreifend nicht möglich. Heute wissen wir aufgrund der Daten in der TRIBUTE-Studie und auch in der IMPACT-Studie, dass eine Triple-Therapie vorrangig wäre. Das war aber bis 2018 völlig offen; da war es im Grunde genommen für Sie offen: Sie konnten einen Patienten auf ICS/LABA umstellen, es also erst einmal mit zweien versuchen, oder ihn auf eine Triple-Therapie umstellen. Das war im Grunde genommen völlig Stand der klinischen Praxis, und von daher ist es auch zu akzeptieren, dass das als zVT durchgeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Welte.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Das können Sie im Übrigen den GOLD-Guidelines entnehmen, weil es in GOLD 2017 die Möglichkeit gab, bei Nichtkontrolle von LABA/LAMA auf ICS/LABA umzustellen, und in GOLD 2019 ist genau diese Möglichkeit als Ergebnis der beiden Triple-Studien ausgeschlossen worden. Da ist es ganz eindeutig so: Wenn LABA/LAMA im Hinblick auf die Exazerbationsrate nicht effektiv ist, soll auf Triple eskaliert werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Nur zur Klärung: Ich werfe dem Hersteller hier gar nichts vor, insbesondere nicht, diese Studien gemacht zu haben. Vielmehr geht es mir um die Klärung, welche Fragestellung wir hier bearbeiten wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Worth, dann Herr Kardos, anschließend Frau Bickel mit einer Frage.

Herr Prof. Dr. Worth (Atemwegsliga): Ich habe zwei Anmerkungen. Zum Ersten sieht die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Atemwegsliga durchaus vor, dass man von LABA/LAMA auf LABA/ICS wie auch bei unzureichender Einstellung und weiter vorhandenen Exazerbationen auf die Triple-Therapie übergehen kann. Das ist in der Leitlinie so dargestellt.

Zum Zweiten muss man bei dem Wort „individuell“ ja die Möglichkeiten nutzen, die man eigentlich hat, und das sind zwei Bronchodilatoren und ein inhalatives Steroid für die große Menge der Patienten. Es gibt kleinste Subgruppen, bei denen das ein bisschen anders sein kann.

Hier ist es so: Wir behandeln als Ärzte heute in erster Linie Beschwerden. Der Patient kommt mit Beschwerden, die er loswerden möchte. Da sind die Bronchodilatoren die Medikamente der ersten Wahl, und wenn einer nicht ausreicht, dann wird ein zweiter hinzugenommen. Wir behandeln aber auch, um das zukünftige Risiko der Verschlechterung zu verringern, und dabei spielen die Exazerbationen die entscheidende Rolle. Sie haben wir bei der Behandlung mit im Auge. Wenn jemand trotz der Therapie mit zwei Bronchodilatoren häufig oder schwer exazerbiert, dann haben wir als anti-entzündliche Behandlung das inhalative Steroid im Köcher – darum geht es dann –, und das würden wir dann hinzufügen. So ist in etwa die Therapie. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Worth. – Herr Kardos, dann Frau Bickel, dann Frau Wenzel-Seifert.

Herr Dr. Kardos (DGP): Ich möchte noch einmal die Frage der individuellen Anpassung der Therapie ansprechen. Die erste individuelle Anpassung der Therapie erfolgte beim Einschluss in diese Studie.

Es sind nämlich nur Patienten eingeschlossen worden, die mit diesem Inhalationsgerät umgehen konnten. Das ist bereits ein ganz wichtiger Punkt. Es steht in der deutschen Leitlinie, es steht in GOLD – in allen Fassungen –, dass der Patient individuell bestimmt ein Inhalationsgerät bekommen soll, womit er umgehen kann. Das ist wohl in den Studien gewährleistet: ansonsten wären sie ja nicht aufgenommen worden.

Ich schließe mich meinem Vorredner im Hinblick darauf an, dass die Eskalation der Therapie in der überwiegenden Mehrzahl der Patienten nur durch Zugabe von ICS erfolgt. Ich gehe davon aus, dass die kleinen Subgruppen, die andere Therapien bekommen sollen, die zum Teil gar nicht zugelassen sind, das im IQWiG-Bericht erwähnte Antibiotikum, also Azithromycin bzw. das abgewandelte Theophyllin erhalten; die Mehrzahl der Patienten muss dann ICS dazu bekommen. In einer kontrollierten randomisierten Studie mit bekannter Überprüfung der Adhärenz ist davon auszugehen, dass ein Patient, wenn er zu LABA/LAMA zusätzlich ICS bekommt, das dann auch nimmt. Dann haben wir zwei Gruppen zu vergleichen, zum einen LABA/LAMA/ICS in einem Device, zum anderen LABA/LAMA plus ICS aus zwei Devices. Mir sind die Studien bekannt, die besagen, dass ein Device eine bessere Adhärenz bringt. Aber das gilt natürlich nicht für die randomisierte kontrollierte Studie. Insofern vergleichen wir dann Äpfel mit Äpfeln, und damit schließen wir a priori eine Überlegenheit oder einen Benefit aus. Es sind zwei gleichbehandelte Gruppen verglichen. Wie soll man da einen Unterschied finden? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kardos. – Frau Bickel, Frau Wenzel-Seifert, Frau Müller.

(Frau Bickel: Ich tausche mit Frau Wenzel-Seifert!)

– Okay, dann Frau Wenzel und anschließend Frau Bickel, danach Frau Müller.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe noch eine Frage dazu, ob LABA/ICS nach dem Versagen von LABA/LAMA tatsächlich eine Option ist. Eine ganz große Rolle bei den Leitlinienentscheidungen und letztendlich auch bei unseren Entscheidungen hier hat die FLAME-Studie gespielt, in der gezeigt wurde, dass LABA/LAMA den LABA/ICS überlegen sind. So stellt sich durchaus die Frage – das würden wir gerne kommentiert haben –, ob man dann nach Versagen von LABA/LAMA tatsächlich LABA/ICS anwenden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Als Erstes Herr Beeh, dann Herr Welte.

Herr PD Dr. Beeh (insaf): Das ist ein guter Punkt, den Sie ansprechen: Die FLAME-Studie ist eine Studie, die natürlich einen etwas anderen Ansatz hat. Es geht bei der FLAME-Studie erstens nicht um eine Umstellung. Das heißt, wir reden nicht über Therapieversager unter LABA/LAMA, die dann in irgendeiner Weise eskaliert werden, also genau so, wie das im Grunde genommen hier im Sinne der zVT eigentlich gehandhabt werden sollte. Deswegen ist die FLAME-Studie nicht ideal geeignet, um die Frage zu beantworten, aber die FLAME-Studie ist eine Studie. Es gibt jedoch mittlerweile mindestens zwei weitere Studien, die gezeigt haben, dass bei ähnlich gelagerten Patienten das nicht immer so sein muss, nämlich zum einen die heute von uns zu besprechende IMPACT-Studie, die gezeigt hat, dass in dieser Studie der ICS/LABA-Arm der LABA/LAMA-Therapie überlegen gewesen ist. Die zweite Studie ist die KRONOS-Studie, die gezeigt hat, dass eine duale Bronchodilatatortherapie hinsichtlich der Exazerbationsprävention gegenüber einem ICS/LABA unterlegen ist.

Darüber hinaus gibt es eine weitere Studie, die AFFIRM-Studie, die gezeigt hat, dass es keinen Unterschied zwischen ICS/LABA und LAMA gibt. Das heißt, es mag Populationen in der Gruppe der COPD

geben, insbesondere die derjenigen Patienten, um die es hier geht, die eben mit einer maximalen Bronchodilatatortherapie nicht ausreichend eingestellt sind und weiter exazerbieren. Das ist natürlich eine Selektion einer sehr kleinen Gruppe. Wir haben gehört, es sind in Kohortenstudien Größenordnungen von 10 bis 15 Prozent von Patienten, die mit dieser Grundbehandlung, weil sie so gut ist, überhaupt noch Exazerbationen haben. Wenn es aber nicht greift, dann ist es eben bei diesen Patienten notwendig, eine antiientzündliche Therapie anzusetzen. Das kann – ich wiederhole mich – eine ICS/LABA-Kombination genauso wie eine Triple-Kombination sein. Im Grunde genommen ist es Ihnen überlassen, ob Sie es gleich mit drei oder zunächst mit zwei Medikamenten versuchen wollen. Insofern ist – ich wiederhole mich – die ICS/LABA-Umstellung einer Population von LABA/LAMA-Patienten, die weiterhin exazerbiert, im Sinne der klinischen Praxis eine mögliche Therapieoptimierung und daher als zVT anzuerkennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Herr Welte.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Nur eine kurze Ergänzung. Ich stimme Herrn Beeh in allem zu. FLAME und IMPACT unterscheiden sich in den Basisdaten. FLAME untersuchte eine Population, bei der 80 Prozent der Patienten anamnestisch eine Exazerbation hatten, IMPACT eine Population, bei der 80 Prozent der Patienten zwei oder eine schwere, nämlich hospitalisierte Exazerbation in der Anamnese hatten. Das sind einfach klinisch zwei völlig unterschiedliche Gruppen. Wir reden hier in der Zulassung über die Triple-Therapie für die Frequent Exacerbaters, und FLAME hat schlicht und ergreifend nicht Frequent untersucht, sondern jemanden, der zwar eine Exazerbationsanamnese hat, aber keine häufigere, und diese Daten hat uns IMPACT geliefert.

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

Herr Dr. Kardos (DGP): Ich bin damit ganz einverstanden. Es gibt sicherlich noch weitere Studien außer FLAME, zum Beispiel die FLASH-Studie, die das gleiche Ergebnis gezeigt hat wie FLAME. Aber auf der anderen Seite bleibt uns, wenn wir über individualisierte Therapie sprechen, heute nichts mehr anderes übrig, als auch einen Blick auf die Eosinophilen zu werfen. Es gibt Patienten, die unter LAMA Mundtrockenheit bekommen und das nicht hinzunehmen bereit sind. Insofern hat, wenn wir die Therapie wirklich individualisieren, ICS/LABA mit Sicherheit einen kleinen Platz in der Behandlung von Patienten, die mit LABA/LAMA nicht klargekommen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Worth, bitte.

Herr Prof. Dr. Worth (Atemwegsliga): Noch eine kleine Ergänzung in Bezug auf folgende Frage: Gehe ich von LABA/LAMA wegen erhöhter oder noch vorhandener Exazerbationen auf LABA/ICS oder auf ICS/LABA/LAMA über? – Für diese Entscheidung brauchten Sie einen Marker dafür, ob das LAMA in der Triple hilfreich ist oder nicht, und ihn gibt es nicht. Das ist eines der Probleme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Frau Bickel, dann Frau Müller, danach Frau Wieseler.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, anknüpfend an das, was Herr Dr. Kardos eben gesagt hat, nämlich an die Eosinophilenzahl, wie sie durchaus zumindest in den Leitlinien ein Prädiktor für die antiinflammatorische Komponente ist. Vor diesem Hintergrund: Haben Sie diese erhoben, und wenn ja, gibt es eine Subgruppenauswertung für die Patienten, die eine erhöhte Eosinophilenzahl aufweisen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Orehoung.

Frau Dr. Orehoung (GSK): Ja, wir haben das erhoben, und für unsere Subpopulation haben wir auch gezeigt, dass 80 Prozent der Patienten über 100 Eosinophile pro μ l Blut hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Beeh, bitte.

Herr PD Dr. Beeh (insaf): Darf ich dazu ganz kurz noch etwas sagen? – Der Biomarker ist für den Punkt, den wir diskutieren, irrelevant, weil der Biomarker Eosinophile lediglich die Entscheidung dirigieren kann, ob ein Patient einen ICS bekommt oder nicht. Wir unterhalten uns darüber, ob ein Patient einen ICS aufgrund der Tatsache bekommt, dass er exazerbiert, entsprechend der Indikation, und die Frage ist nur: Bekommt er das als Doppeltherapie – ICS/LABA –, oder bekommt er das als Triple-Therapie? Für deren Beantwortung eignet sich der Biomarker aber nicht. Das heißt, wir unterhalten uns genau über die Frage, die Herr Worth angesprochen hat, nämlich: Gibt es einen Biomarker für die Entscheidung, die ICS-Eskalation im Rahmen einer Doppel- oder Triple-Therapie zu machen? Einen solchen Marker gibt es nicht. Dafür gibt es weder einen klinischen Marker noch irgendwie einen Bio- oder sonstigen Marker. Das wäre schön, aber das gibt es nicht. Das ist reine Empirie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Frau Bickel?

Frau Bickel: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, dann Frau Wieseler.

Frau Dr. Müller: Ich wollte eigentlich an das anknüpfen, was Sie, Herr Dr. Beeh, eben nochmals ausgeführt haben. Sie haben klar gesagt, dass für die Frage, ob man eine Zweifachkombination inklusive ICS oder eine Dreifachkombination gibt, die Eosinophilenzahl irrelevant sei, weil beide Kombinationen das ICS enthielten, und dass es keine patientenindividuellen Kriterien gebe, wenn ich Sie richtig verstanden habe, die basiert sind auf irgendetwas, um zu entscheiden, ob die Zweifach- oder die Dreifachkombination geeigneter ist, oder es solche Kriterien nicht gegeben habe, bevor wir nicht die Ergebnisse der hier vorliegenden Studien hatten.

Jetzt habe ich folgende Frage: Wonach haben Sie in der Praxis, wenn Sie Patienten behandelt haben, entschieden? Vor der letzten Aktualisierung der Leitlinie standen Sie ja vor genau dieser Frage: Was mache ich, wenn unter LABA/LAMA noch viele Exazerbationen auftreten? Ich stelle diese Frage, weil Sie ja in irgendeiner Art und Weise eine Entscheidung gefällt haben müssen. Man kann ja nicht sagen: Ich kann es nicht entscheiden. Ich richte also die Frage an die Praktiker: Was haben Sie gemacht? Waren es Kriterien, die in irgendeiner Art und Weise auf Patientencharakteristika basiert waren, oder ging dies eher in Richtung Nebenwirkungsspektrum, Präferenzen usw.? Oder ging die Entscheidung in die Richtung, was man ja auch sagen könnte, wenn ich nicht weiß, was besser ist, im Zweifel lieber ein Arzneimittel weniger zu verordnen?

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

Herr Dr. Kardos (DGP): Ich fühle mich angesprochen, weil Sie über die Praxis gesprochen haben. – Ich weiß nicht, ob ich solche Kriterien hier aufführen kann, aber die LABA/LAMA-Kombination in einem Inhalator ist relativ neu. Ich betreue Patienten schon seit fünf Jahren, seit zehn Jahren usw. Sie haben davor eine andere Therapie gehabt, zum Beispiel ein ICS/LABA wie sehr viele, bevor LABA/LAMA in der COPD-Population kam.

Wenn der Patient nun sagt, jetzt habe ich LABA/LAMA, und es geht mir schlechter als je zuvor, und er tatsächlich Exazerbationen hat, dann werde ich fragen: Waren Sie happy mit Ihren ICS/LABA? Darauf sagt der Patient: Ja, und das möchte ich wieder haben. – Manchmal brauche ich danach gar nicht zu fragen; der Patient kommt von sich aus und sagt: Herr Doktor, ich möchte wieder die alte Therapie haben; das hat mir besser geholfen. – Es sind also wirklich individuelle Gesichtspunkte.

Ein weiterer individueller Gesichtspunkt ist Folgendes: Wenn ein Patient in einer Therapie ist und ich das Bedürfnis habe, diese Therapie zu ändern, werde ich vieles daransetzen, zu versuchen, ihm die veränderte Therapie aus dem gleichen Inhalator zu geben, wenn er mit diesem Inhalator gut zurechtgekommen ist, sodass es nicht zu einem Wechsel kommt und er es nicht noch einmal lernen muss. Ich gehe nicht das Risiko ein, dass der neue Inhalator von ihm nicht optimal eingesetzt werden kann usw. Es gibt also eine ganze Menge praktischer Gesichtspunkte, die in der täglichen Praxis die Verordnung bestimmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Welte.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Ich würde es im Prinzip so sagen: Der Patient hat weiter Exazerbationen. Das ist für uns das höchste Risiko für Krankheitsverschlechterung und Sterblichkeit; das wissen wir. Also versuche ich, sie zu vermeiden. Das heißt, ich gehe zu einer Bronchodilatatorenthherapie ICS dazu – ich habe keine andere Option –, unter Berücksichtigung dessen, was Sie gesagt haben. Selbstverständlich werde ich Nebenwirkungen berücksichtigen. Zudem teile ich Herrn Kardos' Meinung: Je weniger Inhalatoren ich auswählen kann, umso besser. Es gibt eine sehr überzeugende Studie, vor zwei Jahren publiziert von einer kanadischen Gruppe, die zeigt: Fehlbenutzung von Inhalatoren führt zu einer Erhöhung der Exazerbationsrate; dies ist dort das erste Mal gezeigt worden. Es ist klar: Wenn man nur einen Inhalator bedienen muss, hat man ein niedrigeres Risiko für Fehler, als wenn man zwei oder drei anwenden muss.

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

Frau Dr. Müller: Mir ist auch bekannt, dass die Devices eine Rolle spielen und dies auch bei der besten Schulung nicht immer optimal läuft. Meine Frage war aber eigentlich: Wenn man Patienten hat, die unter LABA und LAMA nicht ausreichend eingestellt sind, die also weiterhin Exazerbationen haben, dann ist klar, dass man wegen der bekannten Risiken, die Sie eben genannt haben, umstellen muss. Wählt man dann die Zweifachkombi mit ICS – mit ICS ist klar – oder die Dreifachkombi? Dazu habe ich jetzt eigentlich noch nicht wirklich etwas gehört. Zu den Kriterien: Sie haben gesagt, ICS zu einer Bronchodilatation add-on. Das machen aber beide.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Die Antwort aus der Praxis richtet sich primär nach dem zweiten Punkt, der therapieentscheidend ist, nämlich nach der Symptomatik. Wenn die Patienten im Hinblick auf Luftnot, Belastungseinschränkung und andere Parameter symptomatisch sind, dann eskaliert man zunächst einmal zur Doppelbronchodilatation, und wenn sie aufgrund der schlechten symptomatischen Kontrolle schon auf der Doppelbronchodilatation sind, dann bleibt einem nur die Hinzunahme von ICS. Waren sie symptomatisch nicht auffällig – so mache ich es in der Praxis –, dann würde ich zunächst eine ICS/LABA-Kombination mit der weiteren Option probieren, dies nochmals auf eine Triple-Therapie zu eskalieren. Aber für die hier anstehende Frage, ob ich Doppelbronchodilatation oder Einzeldilatation als Kombinationspartner zum ICS nehme, spielt die Ausprägtheit der Symptomatik die wesentliche Rolle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Herrn Beeh, Herrn Kardos und dann Herrn Worth.

Herr PD Dr. Beeh (insaf): Ich möchte dazu noch Folgendes ergänzen: Bis wir die Fixkombination, die Triple-Therapie, hatten, bedeutete eine Eskalation einer LABA/LAMA-Kombination auf eine Triple üblicherweise die Einführung eines zusätzlichen Inhalators, weil üblicherweise niemand LABA/LAMA nimmt, wozu man ein separates ICS gibt. Wir haben in Deutschland Fluticason als Monotherapie zugelassen; aber üblicherweise wird ja ICS als ICS/LABA-Kombination verschrieben. Das heißt, Sie ändern das Regime des Patienten von LABA/LAMA und müssen ihm im Grunde genommen im schlimmsten Falle zwei ganz neue Inhalatoren geben, nämlich ein LAMA separat und ein ICS/LABA.

Deswegen ist dies schon aus praktischen Gründen nicht unbedingt das, was man gerne machen will. Man möchte idealerweise den Patienten erst einmal auf einem Inhalator lassen. Insofern macht man es tendenziell eher so, wie Herr Welte es auch dargestellt hat: Man gibt eine Umstellung auf ein ICS/LABA-Produkt, und dann wartet man ab. Wenn es das dann tut, ist das wunderbar; dann braucht man nicht weiter zu eskalieren: Warum drei geben, wenn es zwei Sachen tun? – Wenn das nicht reicht, hat man immer noch die Möglichkeit, dann wiederum frei ein LAMA zu addieren. Das ist dann vielleicht weniger gravierend in der Umstellung, als einen Patienten von der LABA/LAMA-Kombination quasi auf zwei möglicherweise völlig fremde Inhalatoren umzustellen, um gleich auf Triple zu eskalieren. Das ist also eher die Entscheidungsgrundlage.

Im Sinne Ihrer Fragestellung, ob es irgendeinen patientenindividuellen harten evidenzbasierten Faktor gibt, der entscheidet, ob der Patient auf Triple oder auf ICS/LABA geht, lautet die Antwort: Solche Faktoren gibt es nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kardos. Ich lese nur noch einmal gerade vor: Ich habe jetzt Herrn Kardos, dann Herrn Worth, Frau Wieseler, Frau Bickel, Frau Behring und Herrn Köhler. – Bitte schön, Herr Kardos.

Herr Dr. Kardos (DGP): Ich möchte noch einmal auf die tägliche Praxis und auf die Tatsache hinweisen, dass die LABA/LAMA-Kombination relativ neu ist, ebenso auf die große Anzahl von Patienten, die früher bereits auf ICS/LABA waren. Wenn es ihnen dabei schlecht geht, dann wird man natürlich in der Praxis nicht das LAMA wegnehmen, sondern auf Triple gehen. Aber, wie ich schon erwähnt habe – es tut mir leid, wenn ich mich wiederhole –: Bei Patienten, die mit ICS/LABA glücklich oder glücklicher waren als jetzt mit LABA/LAMA, und auch im Hinblick auf die Exazerbationen werde ich als ersten Schritt auf die alte, aus der Sicht des Patienten bewährte Therapie zurückgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Worth.

Herr Prof. Dr. Worth (Atemwegsliga): Ja, ich kann die Vorredner nur bestätigen. Wenn ich LABA/LAMA als Therapie habe und der Patient überwiegend symptomatisch ist, dann würde ich auf die Triple-Therapie gehen, und dann, wenn die Exazerbationen mehr im Vordergrund stehen, auf LABA/ICS. Angesichts der Schwierigkeiten der Patienten, mit verschiedenen Inhalatoren langfristig korrekt umzugehen, ist der Vorteil einer Medikation mit drei Medikamenten in einem Inhalator wirklich nicht gering zu schätzen. Der Inhalator ist bezüglich der Wirkung fast so wichtig wie das Medikament selbst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Wieseler, Frau Bickel, Frau Behring und Herrn Köhler.

Frau Dr. Wieseler: Ich komme noch einmal auf die Möglichkeit zurück, von LABA/LAMA auf LABA/ICS umzustellen. Dies ist ja jetzt von klinischer Seite aus verschiedenen Perspektiven beleuchtet worden. Wenn ich in die 2019er GOLD-Leitlinie schaue, dann ist dieser Weg nicht mehr vorgesehen, weder bei den Patienten, die symptomatisch sind, noch bei den Patienten, die unter Exazerbationen leiden.

Bei den Exazerbationspatienten wird die Triple-Therapie empfohlen, und bei einer geringen Eosinophilenzahl ist Roflumilast vorgesehen, während es bei den symptomatischen Patienten um eine Anpassung der LABA/LAMA-Wirkstoffe und Kombinationen geht.

Herr Prof. Dr. Worth (Atemwegsliga): Sie müssen eine Stufe nach unten gehen. Sie haben einen COPD-Patienten; bei ihm wird mit einer Monotherapie begonnen, entweder LABA oder LAMA, und jetzt gibt es zwei Möglichkeiten: Entweder ist er überwiegend symptomatisch, sodass Sie auf LABA/LAMA eskalieren, oder er hat weiterhin Exazerbationen. An diesem Punkt haben Sie zwei Möglichkeiten: Sie gehen auf ICS/LABA, oder Sie gehen auf LABA/LAMA.

Wir sind jetzt aber eine Stufe höher. Wir sind schon auf LABA/LAMA, und der Patient hat weiterhin Exazerbationen. Also, Sie haben ihn eigentlich schon auf LABA/LAMA eskaliert, weil er eben so symptomatisch ist. Damit haben Sie nur noch eine Möglichkeit, nämlich die inflammatorische Komponente anzusprechen und ihm ICS zu geben. Wenn Sie ihn darunter stabilisieren – darüber haben wir keine Daten, aber das diskutieren wir ja für die Zukunft –, dann wird die nächste Frage sein: Kann man wieder ein Step down machen, also eine Stufe zurück? Aber dazu fehlen uns alle Daten. Es gibt einige wenige Studien, WISDOM und SUNSET, die zeigen, dass das möglicherweise geht; aber sie haben nicht dieselbe Population wie IMPACT untersucht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Beeh ergänzend.

Herr PD Dr. Beeh (insaf): Noch einmal: Bis 2018 war es alternativ eine Möglichkeit, LABA/LAMA auf ICS/LABA oder auf Triple-Therapie umzustellen.

Frau Dr. Wieseler: Ja.

Herr PD Dr. Beeh (insaf): Warum ist das in GOLD 2019 nicht mehr so? Warum wird präferenziell auf die Triple verwiesen? Der Grund dafür ist die IMPACT-Studie, also genau diejenige Studie, die wir hier diskutieren. Die GOLD-Leitlinie 2019 hat also, wenn Sie so wollen, den Zusatznutzen der Triple-Behandlung über die ICS/LABA-Therapie bereits voraussetzend, wenn ich es so sagen darf, anerkannt. Das ist der Grund, warum GOLD 2019 geändert wurde: weil die Evidenz jetzt da ist. Deswegen empfehlen wir heute nicht mehr diesen Weg, sondern den Pfad zur Triple-Therapie. Das ist aber bis 2018 nicht so gewesen. Das ist der Grund.

Frau Dr. Wieseler: Ja, das ist mir klar. – Vielleicht noch zu Herrn Welte: Wir sind hier genau bereits in der Situation, dass wir auf der LABA/LAMA-Dualtherapie sind. Das ist das zugelassene Anwendungsgebiet. Wir sind nicht mehr in der Stufe darüber in der Monotherapie, sondern wir sind bereits in der Kombination von LABA und LAMA. In der GOLD 2019 sehe ich diesen Weg zu ICS/LABA nicht mehr, aus den Gründen, die Sie beschrieben haben, wobei das bedeutet, dass das der aktuelle Stand des Therapiestandards ist.

Herr PD Dr. Beeh (insaf): Das ist wahr, aber das ist eben Folge der IMPACT-Studie und nicht deren Bedingung gewesen. GOLD 2019 ist insofern noch einmal anders, weil das, was ich gesagt habe, nämlich dann, wenn man auf Triple eskaliert, wieder zu überlegen, ob man Step down machen kann, in GOLD 2019 das erste Mal klar beschrieben ist: reanalysieren, neu einschätzen und eventuell Therapie anpassen.

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

Herr Dr. Kardos (DGP): Hat sich erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Bei Herrn Worth auch; okay. – Dann habe ich jetzt Frau Bickel, Frau Behring, Herrn Köhler und Herrn Rasch.

Frau Bickel: Wenn ich das jetzt richtig verstanden habe, sind die Ergebnisse der IMPACT-Studie in die GOLD 2019 eingeflossen, sodass LABA/ICS eben nicht mehr den gleichen Stellenwert hat wie 2018. So haben wir uns das nämlich auch gedacht.

Meine Frage bezieht sich aber eben auf etwas anderes, nämlich auf die Einschlusskriterien der Studie und da auch noch einmal auf den Aspekt, den Sie angesprochen haben: Ist ein Patient weiterhin symptomatisch, dann würde man ihm wahrscheinlich bzw. auf jeden Fall noch einmal ein LAMA geben. Ein Einschlusskriterium der Studie lautete ja für die Patienten, die mehr als zwei Episoden einer moderaten oder eine Episode einer schweren Exazerbation aufwiesen, dass der FEV1 zwischen 50 Prozent und 80 Prozent liegen sollte. Das heißt: Kann man an dem FEV1 auch einen Grad der Symptomatik ablesen?

Herr PD Dr. Beeh (insaf): Nein, das kann man nicht. Das ist die Evolution von GOLD; man hat am Anfang, GOLD 2001, GOLD nur auf die Lungenfunktion bezogen. Dann hat man gelernt, das stimmt überhaupt nicht oder nur sehr schlecht mit der Symptomatik überein. Anschließend hat man in GOLD 2007 die Symptomatik eingeführt, 2011 das erste Mal die Exazerbationen, und jetzt sehen Sie sozusagen den Versuch, das alles in eine Systematik einzubringen.

Herr Dr. Kardos (DGP): GOLD 2019 unterscheidet jetzt auch strikt, ob wir Symptome behandeln wollen oder Exazerbationen behandeln sollen und wie man dann die Verordnungen trifft.

Im Weiteren weise ich darauf hin, dass COPD-Patienten immer symptomatisch sind. Wenn sie irgendwann einmal unter irgendeiner Therapie nicht symptomatisch sind, dann haben sie keine COPD. COPD ist eine konstante Flusslimitierung, eine Einschränkung, die bislang mit keinem Medikament wettgemacht werden kann. Der Grad der Symptomatik ist sicherlich ein wichtiger Punkt. Aber wenn wir über COPD sprechen, müssen wir uns bewusst sein: Die Patienten sind immer symptomatisch, und es ist sehr schön, wenn man ein Medikament hat, womit man diese Symptome bessern kann.

Ich habe in meinem Schreiben auch ausgeführt, dass dieses Prinzip dazu führt, dass 40, 50 Prozent der COPD-Patienten in der Wirklichkeit ICS bekommen; denn der Allgemeinarzt bzw. der Pneumologe sitzt da und gibt dem Patienten einen Bronchodilatator, zwei Bronchodilatoren, aber er ist immer noch symptomatisch. Viel mehr gibt es nicht auf dem Markt; also wird er auch ICS verschreiben. Das ist natürlich ein Vorgehen, das durch keine wissenschaftlichen Erkenntnisse gestützt ist, und dies sollte man auch nicht unterstützen, sondern man sollte sagen: Die Patienten sind symptomatisch, sie bleiben symptomatisch. Wir hoffen auf eine Milderung der Symptomatik, und ICS sollte, in welcher Form auch immer, für die exazerbierenden Patienten vorbehalten bleiben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Behring, Herrn Köhler und Herrn Rasch.

Frau Dr. Behring: Ich habe folgende Frage: Sie haben Patienten eingeschlossen, die auf LABA/LAMA waren. Haben Sie Informationen darüber, wie viele Patienten davor mit ICS/LABA behandelt worden sind, oder bekommen die Patienten in der Studie tatsächlich zum ersten Mal eine ICS-Therapie?

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

Herr PD Dr. Hennig (GSK): Wir haben im Rahmen der Studie die unmittelbare Vortherapie erfasst, also das LAMA/LABA in diesem Fall. Die Vorvortherapie, die Sie ansprechen, wurde jedoch nicht dokumentiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt haben wir Herrn Köhler.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Vielleicht muss man dazu etwas sagen. Die Wirkdauer von inhalativen Steroiden auf die Inflammation – das ist ja der hierbei entscheidende Punkt – ist begrenzt. Wenn Sie ein Jahr vorher eine ICS-Therapie hatten, dann haben Sie sicherlich zum Studienzeitpunkt, wenn sie ein Jahr abgesetzt war, keine in irgendeiner Weise präventive ICS-Wirkung mehr. Normalerweise sagen wir – Herr Beeh macht wie ich viele Studien –: Wenn die inhalativen Steroide zwischen vier Wochen und drei Monaten abgesetzt sind, sind sie komplett in ihrer Wirkung ausgewaschen; das ist immer unser Begriff.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Das war jetzt nur ergänzend Herr Professor Welte. – Jetzt habe ich Herrn Köhler und dann Herrn Rasch.

Herr Dr. Köhler: Der COPD-Patient leidet doch im Wesentlichen unter Atemnot, und dies, wenn er schwerkrank ist, auch in Ruhe. Dafür ist dann eine Bronchodilatation erforderlich, die ja auch, wenn man die beiden Wirksubstanzen oder Wirkgruppen, LABA und LAMA, kombiniert, einen Ceiling-Effekt hat. Man kann also nicht mehr als eine gewisse Dilatation erreichen. Wenn jetzt aber eine Entzündung hinzutritt oder eine Exazerbation – das ist jetzt die Frage an die Experten –, wo lokalisieren Sie sie? Diese können Sie dann doch eigentlich nicht mit einer Bronchodilatation, sondern nur mit einer wie auch immer entzündungshemmenden Therapie behandeln. Sehen Sie das nur dann oder auch vorbeugend als sinnvoll an?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Beeh, bitte.

Herr PD Dr. Beeh (insaf): Sie haben völlig Recht. Wir haben zwei Säulen der COPD-Behandlung. Eine davon ist die symptomatische Therapie. Aber das Zweite ist die präventive Verhinderung – von mir aus neudeutsch „Disease Modifying“ –, Exazerbationsverhinderung. Das sind unter Umständen zwei verschiedene Paar Schuhe.

Wir wissen zwar, dass Bronchodilatoren sehr wirksam sind, und dies nicht nur, was die Symptomkontrolle betrifft, sondern auch hinsichtlich der Exazerbationsprävention; sie decken aber nicht alle Aspekte ab. Eine Exazerbation ist heterokausal. Es gibt unendlich viele Gründe für Exazerbation, und einer davon – deswegen reden wir ja auch nur über eine Subgruppe von Patienten – ist eine Entzündung. Diese Entzündung wird natürlich durch eine rein bronchodilatatorische Therapie nicht ausreichend therapiert. Insofern haben wir bei dieser speziellen Gruppe von Patienten so eine Art empirische Vorselektion vorgenommen, nämlich die Patienten, die trotz LABA/LAMA weiterhin exazerbieren. Dann können wir davon ausgehen, dass sie einen Mechanismus hinter ihrer Exazerbation haben, der offensichtlich durch die reine maximale bronchodilatatorische Therapie nicht ausreichend adressiert wird. Deswegen nehmen wir hier an, es handelt sich um eine entzündliche Komponente. Daher muss für diese kleine Gruppe von Patienten an diesem Punkt eine anti-entzündliche Therapie mit ins Boot genommen werden. Ob dies zusammen mit einem oder mit zwei Bronchodilatoren geschieht, das ist eine andere Geschichte.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Die Kardiologen würden sagen: Wir machen Sekundärprävention, wir machen keine Primärprävention. Also, wenn Exazerbationen da sind, wenn das Ereignis eingetreten ist, dann versuchen wir, ein weiteres zu verhindern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Rasch. – Bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Noch ein kurzer Schritt zurück zu dem Punkt, den wir zuvor diskutiert haben, die Umsetzung der Vorgaben in der Leitlinie GOLD 2019, aber auch zu der Kommentierung von Frau Wieseler. Wir haben ja hier im Rahmen vieler Beratungen mehrfach gehört, Zielsetzung ist die Bewertung des Zusatznutzens in einer Welt ohne das neue Arzneimittel, einer Welt vor dem neuen Arzneimittel. Deswegen finde ich auch die Argumentation insofern inkonsistent, weil diese Vorgaben an die Umsetzung der zVT eben auf Basis der Evidenz zum neuen Arzneimittel resultieren. Es ist dann schlicht inkonsistent, wenn man quasi die Regeln in Kenntnis dieser Erkenntnisse anwendet. Da würden wir seitens des vfa einfach für die Einhaltung der Verfahrensregeln plädieren. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rasch. – Herr Welte bitte und dann Frau Müller.

Herr Dr. Welte (GSK): Ganz kurz: Wir sind ja sehr oft beim G-BA und lassen uns auch ganz oft beraten. Was wir hier auch machen, ist Folgendes: Wir antizipieren die Änderung einer zVT, die sich wahrscheinlich darstellen wird, zum Beispiel in der Onkologie, und setzen unsere Studien dann auch entsprechend auf. Wir können aber nicht davon ausgehen, dass unsere Studie so toll und so gigantisch ist, dass sie dann die zVT und auch die Leitlinien ändert – das ist ja eigentlich das Höchste, was wir mit einer Studie hinbekommen können –, sodass wir anschließend sozusagen darauf angesprochen werden: Jetzt müssen Sie besser sein als Sie selbst. Dies können wir nicht antizipieren. Das kann man einfach in einer Studie nicht machen.

Ich weiß, dass Sie sagen: Heute gilt das Heute. Wir haben es jetzt ganz oft und viel diskutiert: Entspricht das der aktuellen zVT? Dazu kann es sicherlich unterschiedliche Meinungen im Raum geben. Aber unstrittig ist meines Erachtens, dass es zuvor der zVT entsprochen hätte; wir haben ja nun einmal die Änderungshistorie der zVT. Bevor sich die Leitlinien bzw. die Empfehlungen aufgrund der IMPACT-Studie geändert haben, hätte es dem entsprochen.

Deshalb ist einfach unser Plädoyer – das haben Sie in anderen Verfahren ja auch schon gemacht –, dass man in einem solchen Fall die Daten trotzdem berücksichtigt. Es wäre uns wichtig – egal, wie man jetzt diese zVT-Diskussion beendet –, dass man auf jeden Fall sagt: Die Daten müssen berücksichtigt werden. Wir haben hier ja keine komischen oder seltsamen oder unklaren, nicht validen Daten, sondern wir haben Daten – höchstrangig publiziert, über 12.000 Patienten –, die wirklich die Fachwelt bewegt haben, und zwar so weit bewegt, dass sich sogar die GOLD-Empfehlungen dementsprechend geändert haben. Deshalb äußere ich die Bitte, dass dieser Evidenzkörper, der zumindest im Atemwegsbereich wirklich einzigartig ist, jetzt nicht einfach weggeschoben wird; denn wir stehen ja vor der Situation, dass die Auswertungen für den G-BA gar nicht vorliegen, sodass er darüber wirklich entscheiden kann, sondern dass zumindest diese Auswertungen angefertigt werden und Sie sich ein abschließendes Bild darüber machen können: Wie sieht es aus? Bekommen wir einen Zusatznutzen dafür, oder werden wir dafür abgestraft, dass wir in der Studie so gut waren, dass wir dadurch „leider“ dann zVT wurden und deshalb nicht mehr besser sein können als wir selbst? – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Welte. – Frau Müller und Frau Wieseler.

Frau Dr. Müller: Ich wollte einen Punkt ansprechen, der nicht ganz so wichtig ist wie der eben diskutierte. Ich gehe nochmals auf die GOLD-Leitlinie von 2019 zurück, die das IQWiG auch in seiner Begründung angeführt hat. Hinsichtlich der Empfehlung, eine Therapieeskalation auf eine Dreifachkombination für höhere Eosinophilenzahlen durchzuführen, wurde ausführlich diskutiert, dass sie eigentlich auf die Studie zurückzuführen ist, die wir hier gerade bewerten. Jetzt gibt es ja auch Therapieempfehlungen für niedrigere Eosinophilenzahlen. Wenn ich das richtig verstanden habe, sind es in der Studie nur ungefähr 20 Prozent mit einer Eosinophilenzahl von unter 100 gewesen. Dazu will ich gerne von den Experten noch einmal hören, wie sie hier die Therapieeskalation mit Roflumilast bzw. mit OLU eingesetztem Azithromycin beurteilen. Sie haben kurz etwas dazu gesagt, aber ich frage noch einmal: Welche Rolle spielt es in der Praxis? Wenn es keine Rolle spielt, warum?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt gehen aber alle Hände hoch. Fangen wir jetzt mal rechts an: Herr Worth, Herr Kardos, Herr Beeh und dann Herr Welte.

Herr Prof. Dr. Worth (Atemwegsliga): Roflumilast ist ja ein Folgepräparat des Theophyllin, das in einer kleinen Untergruppe von COPD-Patienten eingesetzt werden kann, nämlich solchen mit möglichst häufigen Exazerbationen und viel Bronchitiszeichen, das heißt Husten und Auswurf. Da kann es, so vielleicht richtig bezeichnet, als Nischenpräparat eingesetzt werden – Nischenpräparat auch deshalb, weil es sehr schlecht vertragen wird. Bei etwa 20 Prozent der Patienten muss man mit gastrointestinalen Nebenwirkungen rechnen, insbesondere Durchfall, und das ist durchaus problematisch. Man kann das durch die Art der Einnahme ein bisschen bessern. Aber dadurch ist der Einsatz dieses Präparates sehr begrenzt.

Das Azithromycin wurde vor allem in den USA und in Kanada zur Reduktion von Exazerbationen propagiert. Es ist bei uns für diesen Einsatz nicht zugelassen; es ist ein Antibiotikum. Wir befürchten unerwünschte Nebenwirkungen, wenn wir langfristig ohne Grund Antibiotika einsetzen. Bronchiektasen sind etwas anderes als die COPD ohne wesentliche Bronchiektasie; da wird in der Regel keine Dauertherapie mit Antibiotika betrieben. In den Studien, in denen Azithromycin langfristig eingesetzt wurde, zeigte sich aber, dass Resistenzen vermehrt auftraten. Insofern sind wir in Kontinentaleuropa mit dem Einsatz von Azithromycin sehr vorsichtig. Hinzu kommen die unerwünschten Effekte, insbesondere auf das Gehör, die wir fürchten und die wir unseren Patienten eigentlich nicht zumuten wollen. Es kommt hinzu, dass wir keine langzeitigeren, über ein Jahr hinausgehenden Erfahrungen mit der ja dann weiter notwendigen Daueranwendung mit Azithromycin haben. Über die Wirkungsmechanismen der Makrolide wird viel spekuliert, aber eindeutige Klarheit besteht bisher nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Worth. – Die anderen können sich jetzt anschließen. – Herr Kardos.

Herr Dr. Kardos (DGP): Ich möchte das nur bestätigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Herr Dr. Kardos (DGP): Ich habe in meiner Praxis zwei COPD-Patienten, die im Winter Azithromycin nehmen, über sechs bis acht Monate. Ich muss zugestehen, sie sind sehr erfolgreich, und wir konnten Exazerbationen verhindern. Ein breiterer Einsatz verbietet sich aus den genannten Gründen selbst dann, wenn die Editoren von *Thorax* irgendwann einmal geschrieben haben, es sei ein Verbrechen, wenn man Patienten, die COPD-Exazerbationen haben, keine Azithromycin-Dauertherapie verschreibe.

Roflumilast ist eine Alternative. Das Problem ist, dass 30 Prozent der COPD-Patienten, die dafür überhaupt in Betracht kommen, untergewichtig sind. Die Langzeitanwendung führt zu einer Gewichtsreduktion, was außerordentlich problematisch ist. Das ist wiederum eine Bremse, ein Punkt, weshalb man es für die Patienten, die tatsächlich bronchitische Symptome haben und exazerbieren, nicht einsetzen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Ich wäre gern ein bisschen radikaler, Frau Müller: Azithromycin hat keine Zulassung für COPD, und es würde hier im G-BA wegen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und der ökologische Problematik – 100 Prozent der Azithromycin-sensiblen Erreger sind nach einem Jahr resistent – auch nie eine Zulassung bekommen. Es wird einen Stellenwert als individueller Heilversuch bei Patienten, bei denen man keine andere Möglichkeit der Behandlung hat, behalten; aber es wird nie zur Standardtherapie werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Beeh.

Herr PD Dr. Beeh (insaf): Abschließend ergänzend dazu noch: Roflumilast ist im Sinne der Verfahrensordnung keine zVT, weil es an einen spezifischen Phänotyp gebunden ist, nämlich die Patienten mit chronischer Sputumproduktion. Das heißt, es gibt dort keine Überschneidung mit der Wahl ICS oder Roflumilast. Das ist das eine; das ist natürlich in der Praxis nicht ganz so furchtbar relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Was wir sehr bedauern.

Herr PD Dr. Beeh (insaf): Aber zum zweiten Punkt, zur Eosinophilenzahl, kann ich Ihnen sagen, dass das wahrscheinlich in der nächsten Überarbeitung bereits wieder überholt ist, weil sich nämlich für Roflumilast auch gezeigt hat, dass es, wenn es denn wirkt, besser bei Patienten wirkt, die hohe Eosinophilenzahlen haben. Das heißt, die Aussage, dass dies präferenziell bei Patienten mit einer Eosinophilenzahl kleiner als 100 zu machen sei, ist nicht haltbar. Es gibt auch überhaupt keine Vergleichsstudien, die sagen, dass es, wenn Sie Patienten prospektiv nach Eosinophilenzahlen vorselektierten – die einen behandeln Sie mit Roflumilast, die anderen mit ICS –, in irgendeiner Art und Weise Therapieunterschiede gäbe. Also, es ist eine Empfehlung, die letztlich im direkten Vergleich vollkommen evidenzfrei ist und die nur darauf baut, was man aus vielen Metaanalysen gesehen hat, nämlich dass Patienten mit ganz niedrigen Eosinophilenzahlen offensichtlich nicht gut auf inhalative Steroide ansprechen. Das heißt aber noch nicht, dass für diese Patienten präferenziell PDE-4-Inhibitoren eine Option sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich kann mir die Bemerkung nicht verkneifen, dass die Empfehlungen bei der COPD eine relativ kurze Halbwertszeit zu haben scheinen.

Herr PD Dr. Beeh (insaf): Ich könnte Ihnen nicht stärker zustimmen. Vielleicht sollte man in der Tat einmal aufhören, diese Leitlinien jährlich zu überarbeiten.

(Zuruf: Da bin ich grundsätzlich anderer Meinung!)

– Aber das ist etwas anderes. Das ging nicht in Ihre Richtung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist ein Angriff auf Herrn Welte. Das machen wir aber nicht. – Herr Kardos, haben Sie noch etwas Fachliches beizutragen?

Herr Dr. Kardos (DGP): Ich wollte nur sagen: Die Thematik der Eosinophilen ist in der neuen GOLD 2019 sehr schön ausgeführt: Unter 100 auf keinen Fall, bei 100 bis 300 überlegen, über 300 ist das sehr empfehlenswert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Behring, dann Frau Wieseler.

Frau Dr. Behring: Nur damit es nicht falsch stehen bleibt: Herr Welte, Sie sagten, dass Sie in anderen Indikationen die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie antizipieren. Die Triple-Therapie war von Anbeginn an Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie, und patientenindividuell wäre auszuwählen anhand der Vortherapie und der Symptome der Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Womit das zu Protokoll gegeben wäre. – Herr Welte, jetzt replizieren Sie.

Herr Dr. Welte (GSK): Frau Dr. Behring, ich stimme absolut zu. Allerdings war vor unserer Studie nicht klar, ob dreifach besser ist als zweifach. Das war ja die Frage, die sich stellte. Wir haben gezeigt, dreifach ist eindeutig besser als zweifach. Aber wir hätten sozusagen ein großes Problem damit, wenn man uns sagte, na gut, dann ist es ja dreifach – in Anführungszeichen –, also die Hypothese ist jetzt die zVT, und deshalb habt ihr jetzt wieder keinen Zusatznutzen. Aber ich bin absolut bei Ihnen: Das war immer Bestandteil. Aber damals wusste niemand in der Wissenschaft, auch niemand in diesem Raum, ob dreifach besser ist als zweifach, und deshalb haben wir diese große Anstrengung unternommen. Es waren mehr als 12.000 Patienten, eine höchstgradig geglückte Studie, so muss man sagen, weil sie diesen großen Evidenzkörper gebracht hat.

Das „Verrückte“ ist ja: Wenn wir so eine typische, kleine AMNOG-Studie mit ein paar Patienten gemacht und dann so einen kleinen Effekt gezeigt hätten, so hätte er nicht dazu geführt, dass sich die Leitlinien geändert hätten. Dann wären wir hier vielleicht in einer anderen Situation. Aber das kann doch das Ziel nicht sein. Das Ziel muss doch sein, dass wir Studien zu solchen Fragen auflegen, zusammen mit Ihnen in der Beratung, die die Wissenschaft voranbringen und vor allem dem Wohl des Patienten zugewandt sind, sodass der Patient danach besser behandelt werden kann. Dafür müssen wir aber auch honoriert werden; ansonsten haben wir wirklich ein Problem. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sage es einmal so: Sie wollten ausdrücken, dass der überragende wissenschaftliche Erfolg Ihrer Studie, der natürlich auch der großen Patientenzahl und den sehr signifikanten Effekten geschuldet ist, dazu führt, dass Sie sich im Prinzip jetzt mit sich selber vergleichen müssen, weshalb es relativ schwierig ist, einen Zusatznutzen zu bringen.

So ist das Leben. Man kann sich trösten, wenn man die Wissenschaft befördert hat; das ist ja das höchste Gut. Die Patientenversorgung zu optimieren ist ein ebenso hohes Gut; das erreichen wir sicherlich. Die Frage ist, ob das für Sie ökonomisch am Ende des Tages rentierlich ist, und das wollten Sie jetzt damit anmerken. – Herr Welte, jetzt dürfen Sie noch mal, und dann ist es gut; dann machen wir weiter.

Herr Dr. Welte (GSK): Ich wollte nur sagen: Ich bin 100-prozentig bei Ihnen, ich könnte es nicht schöner ausdrücken. Das Einzige ist nur – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das tröstet mich, ja.

Herr Dr. Welte (GSK): Worauf ich hinweisen wollte, ist Folgendes: Wir wissen alle hier, es gab schon ähnlich gelagerte Verfahren, und deshalb sage ich einfach: Eine Berücksichtigung der Evidenz wäre uns wahnsinnig wichtig. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Wieseler. – Bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte noch einmal auf die jetzt laufende Studie zurückkommen, in der Sie ja das Präparat gegen eine patientenindividuelle, vom Arzt ausgewählte Therapie untersuchen. Vielleicht können Sie dazu noch ein paar Details nennen. So wäre es aus meiner Sicht zum Beispiel wichtig, in dieser Studie tatsächlich auch zu dokumentieren, aus welchen Gründen diese Therapieentscheidungen für die verschiedenen Therapieoptionen getroffen wurden. Ist das vorgesehen in der Studie, und wann würden diese Daten vorliegen?

Frau Dr. Orehoung (GSK): Sie sprechen von der INTREPID Studie; das ist unsere Phase-IV-Studie. Sie läuft gerade. Hier werden Patienten eingeschlossen, die auf einer LAMA/LABA- bzw. einer ICS/LABA-Therapie sind und hier nicht ausreichend eingestellt sind, oder Patienten auf einer offenen Dreifachtherapie nach Maßgabe des Arztes. Hier entscheidet der Arzt, dass diese Personen auf eine Triple-Therapie kommen. Das heißt, sie werden dann aufgeteilt entweder auf unser Präparat oder eben auf eine Dreifachtherapie mit mehreren Inhalatoren. Das ist der Ansatz der Studie. Der primäre Endpunkt wird der Cut sein. Die Studie läuft noch bis Ende dieses Jahres, und die Ergebnisse erwarten wir dann.

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

Frau Dr. Wieseler: Okay. Das heißt, da sehen Sie als einzige Therapieoption die Triple-Therapie selbst vor?

Frau Dr. Orehoung (GSK): Ja.

Frau Dr. Wieseler: Okay. Das heißt, das würde jetzt nicht irgendwie die Frage klären, welche Patienten gegebenenfalls noch auf eine Zweifachtherapie gesetzt werden würden oder auch nicht. Das heißt, Sie prüfen dann da die fixe gegen die – –

Frau Dr. Orehoung (GSK): Genau, die geschlossene gegen die offene

Frau Dr. Wieseler: Okay, gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Frau Boldt. – Frau Bickel, hat sich erledigt? – Frau Boldt, bitte.

Frau Dr. Boldt: Mich würde noch etwas zur Compliance interessieren. Die erste Frage stelle ich an den Hersteller: Haben Sie Informationen, wie hoch die Compliance im Umgang mit dem Pulverinhalator ist? Meine zweite Frage richtet sich an die Praktiker: Welche Erfahrungen haben Sie generell mit Pulverinhalatoren im Vergleich zu Dosieraerosolen, und sehen Sie hier einen Unterschied, wenn man zur Dreierkombination als Pulverinhalator greift, im Gegensatz zu möglichen Zweierkombinationen, die man vielleicht auch als Dosieraerosol geben kann?

Frau Dr. Mohrlang (GSK): Ich denke, Ihre Frage bezieht sich auf allgemeine Daten zu unserem Inhalator. Ich gehe aber trotzdem noch einmal kurz auf die beiden vorliegenden Studien ein. Hierbei handelt es sich um randomisierte kontrollierte Studien, wo letztlich ein Setting vorliegt, dass ein Patient generell

wesentlich adhärenter ist als in der täglichen Praxis. Er befindet sich ja in einem Studiensetting, er wird regelmäßig ins Studienzentrum einbestellt. Insofern kann man bei dieser Art von Studien Adhärenzvorteile selbst mit der einfachen Gabe einmal täglich nicht wirklich sehen. Dazu wird die von meiner Kollegin gerade genannte Studie, die ja auch praxisnah aufgesetzt ist, möglicherweise zusätzliche Evidenz liefern. Wir haben Studien zu dem Ellipta-Inhalator selber, wo man Vorteile sehen kann, auch großangelegte Studien, die uns in einem anderen Verfahren schon einmal begegnet sind, wie die sogenannte Salford Lung Studie, die auch sehr praxisnah war. Hier kann man Adhärenzvorteile ableiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzung der Praktiker? – Herr Worth, bitte.

Herr Prof. Dr. Worth (Atemwegsliga): Es gibt ja den großen Vorteil in der Behandlung der COPD, dass man inhalativ Medikamente direkt an den Wirkort bringen kann und anders als mit Spritze oder Tablette praktisch die Wirkung direkt vor Ort erzielt, was weniger Dosis bedeutet, wenn der Patient korrekt inhaliert, und weniger Nebenwirkungspotenzial.

Das Problem ist aber, dass das Medikament an den Wirkort gelangen muss, und das bedeutet, die Inhalationstechnik muss stimmen. Sie stimmt natürlich am besten dann, wenn der Patient in einer Schulung gelernt hat, wie er richtig inhaliert. Wenn er das auf einem Inhalator gelernt hat, sollte er diesen nutzen, und er sollte möglichst beim Apotheker nicht ohne ein entsprechendes Training ausgetauscht werden dürfen. Das ist ein Risikopotenzial. Deswegen haben wir Probleme mit der gegenwärtigen Autidem-Regelung. Selbstverständlich ist es besser, wenn man bei drei Wirkstoffen, die notwendig sind, diese mit einem Inhalator inhaliert, auf den man eintrainiert ist, als wenn man zwei oder drei verschiedene benutzt. Da ist das Potenzial für falsche Inhalationstechnik gegeben.

Bei Pulverinhalatoren hat man meist den Vorteil, dass man atemzuggetriggert den Wirkstoff inhaliert. Man hat einen gewissen Nachteil bei sehr schwerer Enge der Atemwege, dass der Atemfluss für die Freisetzung der kleinen Teilchen nicht ganz ausreicht. Ich kann jedem, der damit Probleme hat, empfehlen, die Apps der Deutschen Atemwegsliga anzuschauen, wo wir für jeden Inhalator ein Video gedreht haben, das sich der Patient herunterladen kann, um zu sehen, ob er und wie er korrekt inhaliert.

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

Herr Dr. Kardos (DGP): Ich wollte die Frage nach Dosieraerosolen oder Pulverinhalator direkt beantworten: Es gibt Patienten, die mit dem Dosieraerosol nicht umgehen können, weil sie nicht koordinieren können. Man muss drücken und sofort einatmen. Diese Patienten kommen ja für ein Dosieraerosol gar nicht infrage. Es gibt Patienten, die nicht in der Lage sind, den Pulverinhalator tatsächlich so zu entleeren, dass die Deposition akzeptabel ist. Je höher der inspiratorische Fluss, umso besser die Deposition; das ist auch hundertmal gezeigt worden. Hier ist wirklich die Individualisierung der Therapie erforderlich. Ich habe Patienten, die von Dosieraerosol auf Pulverinhalator umgesetzt werden und vice versa.

Es kommt noch ein zweiter Gesichtspunkt hinzu. Das eine Präparat ist zweimal täglich, das andere Präparat ist einmal täglich zu nehmen. Man würde als Verordner davon ausgehen, wie schön es ist, wenn man nur einmal am Tag inhalieren muss und alles andere erledigt ist. Es gibt wiederum Patienten, die damit nicht zufrieden sind: Sie möchten noch ein zweites Mal inhalieren. – Wir sind heilfroh, dass wir diese Auswahl haben, auch mit der Triple-Therapie, sodass wir differenziert verordnen können, also patientenindividualisiert, wie das hier heißt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in die Runde. – Weitere Fragen sehe ich nicht. Dann würde ich Ihnen, Frau Mohrlang, wenn Sie möchten, noch die Möglichkeit geben, aus Ihrer Sicht die nun doch gute eine Stunde und 15 Minuten zusammenzufassen. – Bitte.

Frau Dr. Mohrlang (GSK): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr verehrte Damen und Herren! Ich hoffe – ich fasse mich wirklich sehr kurz –, dass Sie jetzt gerade unter dem Eindruck dieser tiefgehenden und auch kritischen Fragen und der meines Erachtens sehr guten Diskussion sehr unterschiedlicher Aspekte unsere Sichtweise teilen werden und diese plausibel wird, nämlich dass zum Ersten für die betrachtete Patientenpopulation sowohl in der IMPACT-Studie als auch in der FULFIL-Studie die aktuell vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie abgebildet ist, und dass als zweiter Aspekt die Ergebnisse der Studien, nämlich Verbesserung des Krankheitsverlaufs und der Lebensqualität, von hoher Bedeutung sind, sowohl für die Versorgung der Patienten mit COPD als auch für die Nutzenbewertung unserer Dreifachkombination aus Fluticasonfuroat, Umeclidinium und Vilanterol. – Ganz herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, dass Sie uns jetzt so ausführlich und so profunde Rede und Antwort gestanden haben. Somit können wir diese Anhörung beenden. Selbstverständlich werden wir das, was jetzt hier diskutiert worden ist, zu wägen haben. – Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 11:21 Uhr