

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Indacaterol/Glycopyrronium

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 25. März 2014
von 10.05 Uhr bis 11.22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Hiltl
Frau Hohmann
Herr Dr. Kress
Herr Dr. Wasmuth

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Dr. Wille
Frau Dr. Bräutigam

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Almirall Hermal GmbH:**

Frau Krug
Herr Dr. Maas

Angemeldeter Teilnehmer für die **Mitteldeutsche Gesellschaft für Pneumologie und Thoraxchirurgie (MDGP):**

Herr Prof. Dr. Schreiber

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Glaxo Smith Kline GmbH & Co. KG:**

Frau Torka
Frau Dr. Tschiesner

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

Frau Geier
Herr Dr. Kögler

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Dintsios
Herr Dr. Rasch

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

Herr Prof. Dr. Criée

Beginn der Anhörung: 10.05 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen heute Morgen zu unserer Anhörung im Verfahren zur frühen Nutzenbewertung. Wir haben als Basis unserer heutigen mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren eine Dossierbewertung des IQWiG vom 12. Februar 2014, die zu differenzierten Ergebnissen hinsichtlich der Zusatznutzenbewertung des in Rede stehenden Wirkstoffes kommt. Teilweise wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gesehen, teilweise wird der Zusatznutzen als nicht belegt angesehen. Auch die AkdÄ hat im Verfahren eine hinsichtlich der Bewertung differenzierte Stellungnahme abgegeben, die aber teilweise von der Bewertung des IQWiG abweicht. Wir haben heute im Rahmen des mündlichen Stellungnahmeverfahrens schwerpunktmäßig über die Frage zu sprechen: Wie gehen wir mit dem Umstand um, dass es keine gültige Nationale Versorgungsleitlinie mehr gibt? Dann gibt es noch ein paar offene Fragen hinsichtlich der Kosten und der Zielpopulation. Dann kann man vielleicht mit dem IQWiG diskutieren, ob und inwieweit die Einbeziehung bestimmter Fragebögen und die Validität der hier gewonnenen Ergebnisse von Bedeutung ist. Das ist einiges, worüber wir diskutieren müssen.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung zunächst Frau Dr. Hittl, Frau Hohmann, Herrn Dr. Kress und Herrn Dr. Wasmuth von Novartis – wir kennen uns mittlerweile alle schon –, Herrn Dr. Wille und Frau Dr. Bräutigam von der AkdÄ, Frau Krug und Herrn Dr. Maas von Almirall, Herrn Professor Dr. Schreiber von der Mitteldeutschen Gesellschaft für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Frau Torka und Frau Dr. Tschiesner von Glaxo Smith Kline, Frau Geier und Herrn Dr. Kögler von Boehringer, Herrn Dr. Dintios und Herrn Dr. Rasch vom vfa sowie Herrn Professor Criée von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Habe ich alle aufgerufen, die da sind? – Oder habe ich jemanden vergessen? – Das ist nicht der Fall.

Ich weise wie üblich darauf hin, dass wir Wortprotokoll führen. Ich bitte deshalb darum, dass Sie jeweils Ihren Namen und die Institution oder das Unternehmen, das Sie vertreten, den Verband, die Fachgesellschaft nennen, bevor Sie einen Wortbeitrag abgeben. Das stenografische Protokoll wird Bestandteil der zusammenfassenden Dokumentation und geht damit in die Verfahrensunterlagen ein.

Mein Vorschlag wäre, dass Novartis kurz einführt und auf die aus ihrer Sicht diskussionswürdigen Punkte eingeht. Was ich genannt habe, ist selbstverständlich nicht abschließend. Dann sollten wir versuchen, in einen Diskurs über diese Punkte einzutreten. – Wer möchte beginnen? – Herr Kress, bitte schön.

Herr Dr. Kress (Novartis Pharma): Vielen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Hecken! Ich möchte uns gerne vorstellen. Frau Christiane Hohmann und Frau Simone Hittl kommen aus der Medizin, Herr Timo Wasmuth vertritt den Bereich Gesundheitsökonomie. Ich selber bin Mediziner und leite den Bereich Market Access bei Novartis.

Das IQWiG hat in seinem Bewertungsbericht den Zusatznutzen für Indacaterol und Glycopyrronium für einen Großteil der Patienten festgestellt. Dieser Einschätzung stimmen wir – nachvollziehbar – zu. Wir haben das in ähnlicher Weise in unserem Dossier dargelegt.

In Bezug auf den IQWiG-Bericht würden wir heute gerne auf zwei Punkte eingehen. Der erste Punkt ist der Ausschluss der mit inhalativen Steroiden, also ICS-Therapie, behandelten Patienten aus der Analyse des IQWiG. Der zweite Punkt ist die fehlende Berücksichtigung des Zusatznutzens bei der Lebensqualität, die im COPD-Assessment-Test, also im CAT, gemessen wurde.

Im Dossier und in den vorliegenden schriftlichen Stellungnahmen haben wir unsere Standpunkte schon umfassend dargestellt und weitere Informationen und Daten hierzu geliefert. In der Anhörung möchten wir die wichtigsten Punkte zu den beiden genannten hervorheben.

Die Position des IQWiG zur ICS-Therapie ist aus unserer Sicht grundsätzlich nachvollziehbar. Wir würden gerne an dieser Stelle die Schwierigkeit für den pharmazeutischen Unternehmer hervorheben, den unterschiedlichen Anforderungen der Nutzenbewertung in gleicher Weise gerecht zu werden. Das bedeutet ganz konkret auf der einen Seite die Anforderung, dass die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind, und auf der anderen Seite die Berücksichtigung der Nationalen Versorgungsleitlinie entsprechend der Vorgabe des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Zum ersten Punkt, zum Versorgungskontext, möchte ich gerne den Versorgungsalltag in Deutschland anhand der Disease-Management-Programme erwähnen. Hier findet sich in den Qualitätsberichten eine Nutzung von inhalativen Steroiden im Bereich von 37 bis 65 Prozent. In der QUALIFY-Studie haben wir keinen Einfluss auf die begleitende ICS-Therapie genommen. Diese Studie wurde nur in Deutschland durchgeführt, um den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu belegen. In dieser Studie beobachteten wir 41 Prozent an Patienten, die mit ICS-Therapie behandelt wurden. Das liegt genau in dem Rahmen, den ich vorhin genannt habe, wie es auch im Disease-Management-Programm genannt wird.

Von daher lassen sich unserer Ansicht nach diese Daten wie gefordert auf den Versorgungsalltag in Deutschland übertragen. Diese Population zeigt einen Zusatznutzen bei der Reduktion der Atemnot, also genauer gesagt im TDI. Atemnot ist ein Leitsymptom der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung und stellt eine schwerwiegende Beeinträchtigung der Patienten dar. Im Rahmen der Nutzenbewertung ist aber auch die Nationale Versorgungsleitlinie zu beachten, wie vorhin erwähnt, die der G-BA zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen hat. Darauf wird Frau Simone Hiltl noch eingehen.

Frau Dr. Hiltl (Novartis Pharma): Die Nationale Versorgungsleitlinie sieht vor, dass nur Patienten mit mehr als zwei Exazerbationen inhalative Steroide erhalten sollen. Dieses Kriterium erlaubt unseres Erachtens jedoch Interpretationsspielraum. Die Exazerbationsanzahl bezieht sich unseres Erachtens auf das Jahr vor der Initiierung der Steroidtherapien. Wir sind daher der Meinung, dass die QUANTIFY-Studie, die Basis des Dossiers ist, die Vorgaben der Nationalen Versorgungsleitlinie damit berücksichtigt.

Auf der anderen Seite interpretiert das IQWiG die Nationalen Versorgungsleitlinien dahin gehend, dass sie die Exazerbationsanzahl auf das Jahr vor Studienbeginn bezieht. Diese Exazerbationsanzahl ist natürlich niedriger, weil gerade die Steroide darauf abzielen, die Exazerbationen zu reduzieren. Das IQWiG folgert aus dieser niedrigeren Exazerbationsanzahl, dass die Kriterien der Nationalen Versorgungsleitlinie in Bezug auf die ICS-Therapie nicht erfüllt sind, und schließt daher gesamthaft alle Patienten aus.

Herr Dr. Kress (Novartis Pharma): Selbst wenn man die strittigen Patienten, eben die 41 Prozent, ausschließt, ergibt sich trotzdem ein Zusatznutzen bei der Reduktion der Atemnot, eben TDI. Das bestätigt, denke ich, die Robustheit der Studienergebnisse.

Das heißt, es ergibt sich unabhängig davon, welche der beiden Positionen man als richtig betrachtet, jeweils ein Zusatznutzen für Indacaterol und Glycopyrronium. Eine Analyse mit Fokus auf den Versorgungskontext kollidiert mit der Auslegung der Nationalen Versorgungsleitlinie. Auf der anderen Seite lässt eine Analyse mit Fokus auf die Nationale Versorgungsleitlinie einen großen Teil der Pati-

enten aus der Versorgungsrealität unberücksichtigt, obwohl die entsprechenden Daten vorliegen würden.

Ich möchte zum zweiten Punkt kommen, den ich vorhin angesprochen habe, nämlich zur Berücksichtigung des Zusatznutzens bei der Lebensqualität. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mithilfe des CAT, des COPD-Assessment-Tests, erfasst. Obwohl der Unterschied in der vom IQWiG gewählten Population ohne begleitende ICS-Therapie statistisch signifikant und klinisch relevant ist, besteht nach Ansicht des IQWiG an dieser Stelle kein Zusatznutzen. Unserer Meinung nach liegt jedoch entsprechend der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ein weiterer Zusatznutzen vor, der bisher keine Berücksichtigung fand. Auch darauf wird Frau Hiltl noch kurz eingehen.

Frau Dr. Hiltl (Novartis Pharma): Der COPD-Assessment-Test, kurz CAT genannt, ist ein Fragebogen zur Lebensqualität. Er wurde speziell entwickelt und validiert, um einen einfachen, alltagstauglichen Fragebogen für die Praxis zu etablieren. Die CAT-Responder-Rate, also der Anteil der Patienten, die eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität erfahren, ist mit einem p-Wert von 0,013 statistisch signifikant und auch klinisch relevant. Dies ergibt sich bereits aus der Definition von Respondern. Nach der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ergibt sich damit ein Zusatznutzen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Selbst wenn man die IQWiG-Methodik heranzieht, müsste der CAT-Responder-Rate ein Zusatznutzen zugesprochen werden. Grund hierfür ist, dass die Lebensqualität denselben Stellenwert hat wie schwere Symptome und daher denselben Schwellen unterliegt.

Herr Dr. Kress (Novartis Pharma): Ich möchte zusammenfassen. Das heißt, aus unserer Sicht besteht bei der Reduktion der Atemnot, also bei der TDI-Responder-Rate, ein Zusatznutzen für Indacaterol und Glycopyrronium, und zwar unabhängig davon, ob der Schwerpunkt stärker auf dem Versorgungskontext oder auf der Nationalen Versorgungsleitlinie liegt. Den Zusatznutzen bei der Fokussierung auf die Nationale Versorgungsleitlinie hat das IQWiG im Bewertungsbericht bestätigt.

Eine Klärung, wie zukünftig mit dem Thema Leitlinienvorgabe versus Versorgungsrealität bei der Datenerhebung umgegangen werden soll, wäre hilfreich, denke ich.

Der letzte Punkt. Betrachtet man die Analyse des IQWiG, besteht aus unserer Sicht ferner ein Zusatznutzen bei der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mit dem CAT erhoben wurde. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diesen einleitenden Vortrag. Ich habe direkt eine Frage zum CAT an die AkdÄ. Sie haben sich in Ihrer Stellungnahme damit beschäftigt und sagen im Gegensatz zum pharmazeutischen Unternehmer, dass eine Signifikanz dergestalt, dass hieraus ein Zusatznutzen ableitbar sein könnte, nicht gegeben ist. Vielleicht könnten Sie dazu zwei, drei Bemerkungen machen. – Herr Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Es ist so, dass bei der CAT-Responder-Rate ein signifikantes Ergebnis herausgekommen ist. Wenn man sich aber den Fragebogen ansieht, der die Symptomatik zeigt, stellt man fest – da würden wir auch der IQWiG-Bewertung folgen –, dass das nicht Ausdruck von schwerwiegenden Symptomen ist, sondern von nicht schwerwiegenden Symptomen. Insofern würden wir der Bewertung des IQWiG folgen, dass die Änderungen, die dort gefunden worden sind, unterhalb einer sogenannten Irrelevanzgrenze liegen. Das ist der Grund, weswegen wir trotz Nachweis signifikant besserer Responder-Raten beim CAT diesen Befund als nicht klinisch relevant einschätzen würden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Kaiser, Sie dazu, bitte schön.

Herr Dr. Kaiser: Ich fange mit dem zweiten Punkt an, weil wir gerade dabei sind, mit dem CAT. Die Zuordnung des CAT zur Lebensqualität ist etwas, was in den Stellungnahmen ganz neu kommt. Sie haben in Ihrem Dossier den CAT der Morbidität zugeordnet, so wie wir das auch gemacht haben. Welche neuen Erkenntnisse haben Sie zwischen Dossier und jetzt, dass Sie sagen, das ist die Lebensqualität, außer dass die Zuordnung zur Morbidität zu einer anderen Einstufung des Ausmaßes geführt hat? Welche inhaltlichen Erkenntnisse liegen plötzlich vor?

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Frau Hiltl.

Frau Dr. Hiltl (Novartis Pharma): Herr Wille führte aus, dass der CAT in die schweren Symptome einzustufen sei. Herr Kaiser, Sie deuteten gerade darauf hin, dass Sie den Fragebogen als Morbiditätsfragebogen sehen. Die ersten Fragen in dem CAT-Fragebogen lauten: „Ich huste nie, ich bin überhaupt nie verschleimt“, bzw.: „Ich huste ständig, ich bin völlig verschleimt“. Das sind durchaus Fragen, die in die Symptomatik der Patienten eingehen. Weiter unten heißt es: „Ich bin voller Energie“, oder: „Ich habe überhaupt keine Energie“. Das fällt sehr wohl in die Rubrik der Lebensqualität der Patienten. Wenn man sich darüber hinaus die Literatur anschaut, die wir in der Stellungnahme mitgeschickt haben, wird sehr deutlich, dass der CAT-Fragebogen ein Fragebogen ist, der speziell für die Lebensqualität entwickelt und auch validiert wurde. Das wird von Professor Paul Jones, der den Fragebogen entwickelt hat, entsprechend mit angegeben. Man kann sozusagen feststellen: Er enthält beide Aspekte.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Sie haben die Lebensqualität aber mit einem Extratool erfasst. Da haben Sie keinen signifikanten Unterschied herausbekommen, wo es gar nicht um Relevanz geht, sondern nur um Signifikanz, beim St.-George's-Fragebogen. Da ist kein positives Ergebnis herausgekommen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Was Herr Wille gesagt hat, ist ein ganz wesentlicher Punkt. Sie haben die Frage nicht beantwortet, warum Sie plötzlich etwas anders gemacht haben als mit der Einstufung im Dossier. Vielleicht können Sie gleich noch darauf eingehen. Denn die Literatur ist nicht neu. Die war Ihnen vorher schon bekannt. Sie haben im Dossier den CAT der Morbidität zugeordnet und nicht der Lebensqualität.

Wenn man sich aber zwei andere etablierte Fragebögen in diesem Bereich anschaut – das ist einerseits der Lebensqualitäts-Fragebogen, der SGRQ, den Sie in der Studie auch erhoben haben, und der TDI für die Symptomatik: Wenn Sie jetzt sagen, der CAT ist im Grunde genommen ein Mischfragebogen, dann muss man feststellen, dass in der Studie bezüglich des eigentlichen Lebensqualitätsfragebogens kein Vorteil gesehen wird, bezüglich des Symptomfragebogens ein Vorteil, TDI, und bezüglich des CAT unsicherer – so nenne ich es einmal –, weil der Effekt nicht in dieser Stärke vorhanden ist. Dann muss man sich natürlich fragen, ob das, was an unsicherem Effekt in dem CAT-Fragebogen identifiziert wird, eher der Lebensqualität oder eher der Symptomatik zuzuordnen ist. Eine differenzierte Auswertung des CAT haben Sie nicht vorgelegt. Sie haben nicht beschrieben, an welchen Stellen des CAT bei welchen Fragen diese Veränderungen stattgefunden haben. Wo hat die Response stattgefunden? Hat sie bei den Fragen zur Symptomatik oder bei den Fragen, die Sie der Lebensqualität zuordnen, stattgefunden, unabhängig davon, ob man dem folgt, dass das Lebensqualität ist? Die Ergebnisse zu den beiden tatsächlichen Fragebögen zur Lebensqualität einerseits und zur Symptomatik andererseits, zu den reineren Fragebögen zu diesen beiden Entitäten, lassen eher

vermuten, dass der CAT, wenn überhaupt, in dem Bereich Symptomatik eine Änderung zeigt, aber nicht im Bereich Lebensqualität.

Aber wie gesagt: Solche Analysen liegen nicht vor. Sie hätten sie vorlegen können. Mir sind sie auch aus den Stellungnahmen nicht bekannt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Hiltl, bitte.

Frau Dr. Hiltl (Novartis Pharma): Ich will vielleicht damit anfangen, dass man den CAT-Fragebogen sowohl in die Richtung Symptomatik als auch in die Richtung Lebensqualität einordnen kann. Wo Sie meinten, ich hätte es vorhin nicht beantwortet, ob der quasi in Richtung Morbidität zählt oder in Richtung Lebensqualität: Wie gesagt, beide Fragetypen sind in diesem Fragebogen enthalten. Nichtsdestotrotz weist die Literatur darauf hin, dass es ein Lebensqualitätsfragebogen ist.

Vielleicht ganz kurz zu der Anmerkung von Herrn Wille bezüglich der Lebensqualität, dass da kein Effekt gezeigt wurde: Es ist sehr wohl so, dass bei der Lebensqualität, also auch beim SGRQ, eine Tendenz, die zwar nicht symptomatisch war, aber nichtsdestotrotz eine Tendenz bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gesehen wurde. Sprich: Lebensqualität ist nicht statistisch signifikant. Der CAT-Fragebogen ist statistisch signifikant.

Bezüglich der Fragen von Herrn Kaiser, dass man den CAT-Fragebogen in Symptomatik- bzw. in Lebensqualitätsfragen aufteilen könnte: Es ist nicht vorgesehen, dass man den CAT in einzelne Fragen aufteilt, weil der als Ganzes validiert und deshalb auch so entwickelt wurde.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser dazu.

Herr Dr. Kaiser: Zwei Punkte dazu, zunächst zum Letzten. Ich habe nicht gesagt, dass man den separat auswerten sollte. Da gebe ich Ihnen völlig recht, wenn das nicht vorgesehen ist. Was ich gesagt habe, ist, dass, wenn Sie das Argument bringen, der CAT sei primär der Lebensqualität zuzuordnen, obwohl er aus zwei Komponenten besteht, dann eine Analyse für die Entscheidung hier hilfreich gewesen wäre, an welchen Stellen des CAT die Response tatsächlich stattgefunden hat. Das heißt noch lange nicht, dass man das separat auswerten muss. Vielmehr kann man für Patienten, die eine Response haben, beschreiben – es gibt eine Responder-Analyse, das sind x Patienten –: In der Mehrzahl der Fälle fand diese Response bei den Fragen zur Lebensqualität statt. Oder: Sie fand statt bei den Fragen zur Symptomatik. Das würde dem Gremium helfen, das einzuordnen. Aber das liegt eben nicht vor. Das hat noch lange nichts damit zu tun, zu sagen, man sollte das grundsätzlich separat auswerten. Das ist nicht der Punkt.

Zu dem anderen Punkt, den Sie aufgemacht haben, mit der Tendenz. Da wäre ich sehr vorsichtig. Denn wenn Sie das sagen, haben Sie auch eine Tendenz zu mehr schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen. Sie haben eine Tendenz zu mehr Therapieabbrüchen unter Ihrer Therapie. Ich glaube schon, dass man bei der statistischen Signifikanz bleiben sollte und nicht eine Tendenz im günstigen Falle als Argument heranziehen sollte, im anderen Fall aber ignoriert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Herr Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Den letzten Punkt hat mir Herr Kaiser vorweggenommen. Ich glaube, mit Tendenzen sollten wir vorsichtig sein. Denn dann hätten wir auch eine relativ klare Tendenz zuungunsten der Kombination bei den kardiovaskulären Endpunkten.

Ich hätte noch einen grundsätzlichen Punkt, bevor wir in die Diskussionsrunde gehen. Ein wesentlicher Punkt, der für mich an der Validität im Grunde aller Endpunkte zweifeln lässt, ist die Tatsache, dass im Rahmen dieser Studie bei der Wash-out-Phase alle Medikamente in diesen zwei, drei Wochen abgesetzt worden sind, die für die Behandlung der COPD vorher sicher bestanden. Wir haben keine Informationen darüber. Nur die ICS-Therapie durfte weitergeführt werden. Es ist aber davon auszugehen, dass innerhalb dieser zwei bis drei Wochen Run-in-Phase, Pre-Screening-Phase, sich die Symptomatik, Lebensqualität möglicherweise auch, zunächst einmal durch den Entzug von Mitteln wie lang wirksamen Betamimetika, auch lang wirksamen Antimuskarinmitteln, vielleicht auch die PDE-Hemmer, sehr wahrscheinlich erst einmal verschlechtert. Das ist für mich eine Situation, die nichts mit dem Versorgungsalltag zu tun hat. So werden die Patienten nicht auf ein Kombinationsmittel umgesetzt. Dieser Punkt ist in meinen Augen völlig unklar. Er ist auch in der IQWiG-Bewertung nicht angesprochen worden. Ich würde das aber so einschätzen, dass von daher alle Endpunkte, die erhoben worden sind, zumindest was die Symptomatik und die Lebensqualität angeht, verzerrt sind und dass es in dieser Hinsicht auf Studienebene ein Verzerrungspotenzial gibt, das zu berücksichtigen wäre. Von daher können sowieso alle Befunde, die aus dieser Einzelstudie kommen und meinetwegen positiv sind, allenfalls als Anhalt für einen Zusatznutzen herangezogen werden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Wille. – Frau Dr. Hiltl.

Frau Dr. Hiltl (Novartis Pharma): Das möchte ich so nicht stehen lassen. Zum einen ist eine Auswaschphase sicherlich sinnvoll, um Patienten innerhalb einer randomisierten klinischen Studie auf ein gleiches Ausgangsniveau zu bringen, um gerade die Vortherapie, die die Patienten erhalten hatten, ausschleichen zu lassen. Die QUANTIFY-Studie, die durchgeführt wurde, ist eine relativ große Studie mit 934 Patienten. Schon aufgrund der großen Studienpopulation sollten sich die Unterschiede in beiden Gruppen aufheben. Es gibt keinerlei Hinweise darauf, dass die beiden Studientherapiearme unterschiedlich waren, weder in den Basisdaten noch in den Daten zur Auswaschphase. Diese Daten haben wir auch noch einmal erhoben. Es zeigt sich, dass die Auswaschphase, also die Phase, wo die COPD-Medikation von den Patienten abgesetzt wurde, in beiden Armen völlig vergleichbar war, also sowohl von Indacaterol/Glycopyrronium als auch in dem Arm mit Tiotropium plus Formoterol. Weiterhin wurden alle Patienten identisch behandelt, sprich: Beide Patientengruppen erhielten im Anschluss daran eine Therapie mit einer Kombination von Beta-2-Sympathomimetika und einem Anticholinergikum. Sprich: Es gab keinerlei Ungleichgewichte in beiden Therapiearmen. Außerdem wurde den Patienten erlaubt, die inhalativen Steroide weiterzunehmen, und sie haben Notfallmedikation erhalten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Wille dazu.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Dass alle gleich behandelt worden sind und dass alle Patienten in beiden Gruppen die gleichen Ausgangsbedingungen hatten, dass es da keinen differentiellen Unterschied gab, würde ich voraussetzen. Es ist Sinn der Randomisierung, das zu erreichen. Mir geht es um etwas anderes. Mir geht es um die Erzeugung einer Situation durch das Absetzen. Ich gebe zu, ich weiß nicht, wie viele Patienten mit LAMAs behandelt worden sind. Es werden einige gewesen sein. Denn ungefähr 80 Prozent hatten inhalative Steroide, und kein Arzt wird damit anfangen zu behandeln. All diese Medikamente sind in den drei Wochen vorher abgesetzt worden, und man schafft eine Ausgangssituation, die so nicht entsteht, wenn man Patienten im Bereich der Praxis der Versorgungsbehandlung von einem LAMA auf eine Kombinationstherapie umstellt. Das ist für mich eine Situation, die fragwürdig erscheinen lässt, ob diese Ergebnisse überhaupt auf den Versorgungsalltag zu übertragen sind. Darum ging es mir.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Bitte schön, Frau Zentner.

Frau Dr. Zentner: Jetzt, wo wir gerade bei dem Komplex inhalative Glukokortikoide angekommen sind, würde ich gerne an die klinischen Experten unter den Stellungnehmern und an die AkdÄ eine Frage richten. Ab welchen spirometrischen Schweregraden und unter welchen weiteren Bedingungen, sei es Exazerbation, sei es Ansprechen, sei es Symptomatik, kann man davon ausgehen, dass die ICS wirklich regelhaft und evidenzbasiert Therapiestandard sind? Wir haben die Situation, dass die Nationale Versorgungsleitlinie abgelaufen ist. Daher die grundsätzliche Frage und die Bitte, ob Sie das in Abgrenzung zum Asthma bronchiale darstellen könnten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer könnte dazu etwas sagen? – Herr Wille beginnt.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Es ist richtig, die NVL ist abgelaufen. Da wird die Indikation für die ICS-Therapie relativ hochgehängt, wenn man das mit den aktualisierten Leitlinien von der GOLD vergleicht, die im Februar 2014 überarbeitet worden sind, aber vor einem Jahr in dieser Beziehung gleich formuliert worden sind. Da ist es so, dass inhalative Steroide nicht starr von der Einteilung nach den FEV₁-Werten abhängig gemacht werden, sondern auch von der Symptomatik, wesentlich mehr von der Symptomatik, zudem aber auch von Exazerbationen. Aber dort heißt es, dass bei Patienten, die mehr als eine Exazerbation im Vorjahr gehabt haben, ab diesem Zustand die Indikation gesehen wird. Die Zahlen aus der QUANTIFY-Studie zeigen, dass selbst wenn man die Kriterien, die GOLD-Empfehlungen, die etwas liberaler mit dem Einsatz von ICS umgehen, zugrunde legt, immer noch mehr als 90 Prozent der Patienten – es geht sogar eher in Richtung 95 bis 99 Prozent der Patienten – mit ICS behandelt werden, wie es nicht in den Leitlinien empfohlen wird. Ich glaube, selbst wenn man anerkennen muss, dass die NVL überholt ist, selbst wenn man die gültigen, aktuellen Leitlinien zugrunde legen würde, wären, was die ICS-Behandlung angeht, immer noch mehr als 90 Prozent der Patienten nicht leitlinienkonform therapiert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Criée.

Herr Prof. Criée (DGP): Ich möchte zu diesen Leitlinien sagen, dass wir gerade mit den Österreichern zusammen die neue Leitlinie für die COPD entwickeln. Wir sind gerade bei der Literaturrecherche. Es wird im Jahre 2015 fertig sein.

Was man zu den inhalativen Steroiden sagen muss, ist, dass sie in allen Leitlinien auf die Exazerbation bezogen sind, wie eben richtig gesagt worden ist: mehr als eine Exazerbation. Wenn die schon vorher mit anderen Bronchodilatoren behandelt worden sind, ist die Indikation zur Behandlung mit inhalativen Steroiden gegeben. Was weder in der Nationalen Versorgungsleitlinie noch in den GOLD-Leitlinien steht, ist: Wenn die Patienten einmal die Indikation hatten, inhalative Steroide einzusetzen, ob die wieder abgesetzt werden müssen. Das heißt, wir haben bei der Leitlinie zum Asthma bronchiale ein Step-up-/Step-down-Prinzip. Wenn es dem Patienten über sechs Monate gut geht, soll man die Medikation reduzieren. Das ist in keiner Leitlinie der COPD vorgeschrieben. Das heißt, wenn wir jetzt Patienten haben, die nach ihrem jetzigen Status mit inhalativen Steroiden behandelt sind, aber momentan keine Symptomatik oder auch nicht den Schweregrad der COPD haben, wo man das geben müsste, kann es durchaus sein, dass sie den vor zwei oder drei Jahren hatten, damals mit inhalativen Steroiden begonnen worden ist, die aber nicht abgesetzt worden sind.

Zur Studie: Inhalative Steroide in einer Wash-out-Phase abzusetzen, geht auch nicht. Denn wir wissen, dass es beim Absetzen von inhalativen Steroiden nachfolgend häufig zu Exazerbationen kommt. Insofern ist schwer zu sagen, ob die Patienten, die in dieser Studie anscheinend falsch mit inhalativen

Steroiden behandelt worden sind, nicht doch eine Indikation hatten, die vor zwei oder drei Jahren erfolgt ist, und die inhalativen Steroide leitliniengemäß nicht abgesetzt worden sind.

Ich hoffe, ich habe mich verständlich ausgedrückt. Es kann also alles richtig sein, wollte ich damit sagen.

Die international angewandten GOLD-Leitlinien sehen die inhalativen Steroide nicht bei dieser Symptomatik – die, nebenbei gesagt, mit dem CAT gemessen wird. Der CAT ist praktisch die Präsentation der Lebensqualität oder Symptome oder beides; das ist schwierig auseinanderzuhalten. Das ist derjenige Fragebogen, der über die medikamentöse Therapie entscheidet. Das ist der jetzige Status. Das wird in unseren Leitlinien 2015 wahrscheinlich auch so sein. Aber in den GOLD-Leitlinien momentan hängt die Indikation, inhalative Steroide einzusetzen, von der Exazerbationsrate ab.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor. – Herr Kaiser, direkt dazu.

Herr Dr. Kaiser: Das geht zurück auf die Frage, die Novartis im Eingangsstatement gestellt hat: Geht es um das Jahr vor der Studie, oder geht es um das Jahr vor Ansetzen der ICS-Therapie? Ich denke, das ist eine völlig berechtigte Frage. Im Grunde genommen geht es primär um das Jahr vor Ansetzen der ICS-Therapie. Wenn Sie aber in der Studie praktisch keine Patienten mit zwei oder drei Exazerbationen haben und wenn man weiß, dass die ICS nicht die Exazerbationen völlig auf null reduzieren, sondern dass sie die Wahrscheinlichkeit für das Exazerbationsrisiko reduzieren – in der Studie, der zentralen Studie, die auch in der NVL zitiert wurde, sieht man, dass in der Population von im Mittel, wenn ich mich recht entsinne, circa 2 auf circa 1,5 gesetzt wurde –, müsste man erwarten, dass sich in dieser Studie zumindest im Bereich von 2 Exazerbationen 50 bis 60 Prozent der Patienten befinden. Das ist hier aber nicht der Fall. Hier haben fast alle Patienten keine Exazerbation. Das würde einer Wunderheilung unter ICS gleichkommen. Das heißt, es gibt aufgrund der tatsächlichen Exazerbationsrate vor Studienbeginn sehr starke Anhaltspunkte dafür, dass die ICS-Behandlung eben nicht sachgerecht war. Wenn es viele Patienten mit wenigstens zwei Exazerbationen gegeben hätte, wäre die Situation anders gewesen. Sie haben 0,3 Prozent der Patienten mit zwei Exazerbationen und nur 5 Prozent der Patienten mit einer Exazerbation und 95 Prozent ohne Exazerbation. Das hat nichts mehr damit zu tun, was die ICS in dieser Population verursacht haben, ausgehend von: Die Behandlung hat erst begonnen mit drei Exazerbationen pro Jahr. Das passt überhaupt nicht mit der Evidenz zu ICS zusammen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kaiser. – Herr Professor Schreiber.

Herr Prof. Dr. Schreiber (MDGP): Den Argumenten, die Herr Wille und Herr Criée gebracht haben, stimme ich zu. Ich möchte sie nicht wiederholen. Vielleicht ein paar andere Punkte. Zum einen: Die Lungenfunktion hat mit der Indikation zur ICS-Therapie wenig zu tun. Es gibt keine Schwelle, wo ICS absolut indiziert sind. Das Argument, dass nur die ICS eine Reduktion der Exazerbationshäufigkeit gemacht haben mögen, kann man so nicht stehen lassen. Wenn wir die pharmakologischen Interventionen zu COPD über die letzten Jahre Revue passieren lassen, von TORCH angefangen, geht die Exazerbationsrate herunter. Wir wissen, dass jede bronchodilatatorische Intervention bis hin zur Emphysemchirurgie, so die Hypothese, über eine Verringerung von Scherstress die Exazerbationsrate reduziert. Wenn also ein Patient lange genug gut behandelt ist, geht meistens die Exazerbationsrate herunter, nicht alleine durch ICS. ICS sind nicht die einzige Intervention, die die Exazerbationsrate beeinflussen. Das ist ein völlig unkalkulierbarer und nicht quantifizierbarer Effekt. Die Nationale Versorgungsleitlinie ist veraltet; das haben Sie gesagt. Die Kriterien sind nicht mehr so. GOLD ist viel liberaler. Aber wir müssen uns einfach mit der Tatsache auseinandersetzen, dass im Alltag bei vielen

Behandlungen noch sehr fest in den Köpfen drin ist: Chronische Bronchitis ist etwas Entzündliches, also Kortison. Das heißt, wir haben einen Prozentsatz Patienten in der Betreuungsrealität, die aus lieb gewordenen historischen Traditionen mit ICS behandelt werden. Denen muss eine neue Therapieoption gerecht werden. Also nicht allein die Exazerbationsreduktion auf ICS adressieren; das ist nicht so. Die Kriterien haben sich seit der letzten Nationalen Versorgungsleitlinie geändert. Wir haben einen gewissen Prozentsatz von Patienten, die, aus welchen Gründen auch immer, mit ICS behandelt werden, aber die natürlich von einer neuen Therapie profitieren müssen. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Herr Professor Criée, könnten Sie noch etwas zu dem Argument von Herrn Kaiser sagen, das er gerade erwidert hat? Ihre Stellungnahme dazu würde mich interessieren. Darüber hinaus würde ich gerne von den Klinikern wissen, wie der Stellenwert des TDI-Index zu werten ist. Was hat die Verbesserung um 1 Punkt für eine klinische Relevanz? Das ist auch von Ihnen, Herr Professor Wille, in Ihrer Stellungnahme angesprochen. Da würde mich die Haltung von Herrn Professor Criée interessieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Möchten Sie direkt antworten, Herr Professor Criée?

Herr Prof. Criée (DGP): Zur ersten Frage. Herr Kaiser hat natürlich recht: Wunderheilung gibt es nicht. Wenn man sagt, alles auf null, das wird schon nicht so sein: Da stimme ich völlig zu. Klar ist aber auch, was Herr Schreiber gerade ausführte, mengenmäßig oder quantitativ gesehen wird das so sein.

Auf der anderen Seite ist das die Versorgungsrealität. Das muss man auch einmal ganz klar sagen. Kombipräparate mit inhalativen Steroiden werden eingesetzt wie nur was. Das kann man nicht verhindern. Kohortenstudien zeigen immer wieder, dass das so ist. Bei den inhalativen Steroiden ist sogar die Pneumonierate hoch. Da kann man reden und Fortbildung machen, wie man will. Es ist einfach die Versorgungsrealität. Das wissen wir alle. Das ist bei der Herzinsuffizienz genauso wie bei der COPD. Es ist einfach so, dass die Behandlung immer nicht leitliniengerecht ist. Ich weiß aber nicht, ob das für den Effekt eine große Rolle spielt, ob die inhalativen Steroide bei dem einen oder anderen berechtigt waren oder unberechtigt. – Reicht das als Antwort? Mehr kann ich dazu nicht sagen.

Die zweite Frage habe ich akustisch nicht verstanden.

Frau Bickel: Da ging es um den TDI-Index. Da wollte ich fragen, wie Sie den Stellenwert der Änderung um 1 Punkt einschätzen. Es wird beim IQWiG bewertet: Veränderung von schwerwiegenden Komplikationen. Wie sehen Sie das?

Herr Prof. Criée (DGP): Das unterstreiche ich zu 100 Prozent. Es gibt für alle Symptome, auch der Lebensqualitätsprüfung, die klinisch signifikante Differenz, dass man sagt, es ist eine bedeutungsvolle Differenz, die für den Patienten etwas bringt. Beim TDI ist das international überall 1 Punkt, beim Lebensqualitäts-Fragebogen sind es unter 4 Punkten. Das ist ganz klar. Die CAT-Veränderungen, die wir gesehen haben, sind für die klinische Praxis relevant. Natürlich ist das nicht der Riesenfragebogen für Lebensqualität von Paul Jones, den im normalen Leben auch keiner im Wartezimmer ausfüllen kann, aber alle arbeiten mit dem CAT. Wenn der hoch geht mit den Symptomen, verändern Sie die Behandlung, wenn er herunter geht, verändern Sie die Behandlung oder sollten Sie die Behandlung ändern. Das ist international *der* Fragebogen, mit dem die Pneumologen das Befinden des Patienten abschätzen, in jeder Praxis. Insofern ist er für Pneumologen richtig bedeutungsvoll.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Wille, Sie sind auch noch gefragt worden.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Nochmals kurz zu der Rate an Exazerbationen, wie sie durch inhalative Steroide beeinflusst wird. Ich glaube, man kann schon sagen, dass aus den großen Studien herausgekommen ist, dass es im Schnitt 25 Prozent waren. Das sind Zahlen, die Herr Kaiser gerade genannt hat. Ich glaube nicht, dass man zu der möglichen Reduktion in der Vorphase der QUANTIFY-Studie sagen kann, dass das durch alle Mittel, die gegeben worden sind, von denen wir gar nicht genau wissen, was das an Mitteln waren, zusammen passiert ist. Man wird normalerweise die inhalativen Steroide im Rahmen einer Eskalation einsetzen. Die 25 Prozent Reduktion an Exazerbationen sind zu erwarten, wenn die ICS eingesetzt werden. Es ist einfach nicht mehr. Es ist unrealistisch, dass ein relevanter Anteil dieser Patienten diese Indikation dafür hat. Für mich wäre auch nicht ein Argument, dass die Realität so ist, dass viele Patienten die inhalativen Steroide bekommen. Wir wissen – dazu gibt es zunehmend Untersuchungen und Befunde –, dass die durchaus nicht ohne Probleme sind. Sie erhöhen die Rate an Pneumonien bis zum Faktor 2. Das ist ein Grund, dass die durchaus kritisch gesehen werden. Insofern halte ich die Versorgungsrealität für verbesserungsbedürftig. Man darf sie nicht als gegeben hinnehmen. Die Leitlinienempfehlungen sind so, dass der Einsatz der ICS zumindest derzeit einer klaren Übertherapie entspricht.

Nur ganz kurz zum TDI. Es ist gesagt worden: Es ist gut validiert, eine Änderung um 1 Punkt, obwohl das nicht sehr viel ist, gilt als klinisch relevant. Insofern würde ich das für akzeptabel halten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Zentner.

Frau Dr. Zentner: Ich würde gern zu dem Punkt spirometrischer Schweregrad, Exazerbationen, Eskalation und Einsatz von ICS zurückkommen. Bei GOLD ist es so, dass im leichten und mittleren Schweregrad davon ausgegangen wird, dass es zu keiner oder nur einer Exazerbation kommt, ausgehend vom spirometrischen Befund, und umgekehrt, dass wir in der eingeschränkteren spirometrischen Situation mehr Exazerbationen vorliegen haben. Gibt es Daten zu diesem Zusammenhang? Welche Daten stützen diesen Zusammenhang, dass man sagen kann, bei leichteren spirometrischen Schweregraden ist von nahezu keiner bis einer Exazerbation auszugehen? Das ist die Kernfrage in dem Übergang vom mittleren zum schweren Schweregrad. Wenn Sie dazu als Kliniker und Sachverständiger etwas sagen könnten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Schreiber, Sie hatten sich dazu gemeldet.

Herr Prof. Dr. Schreiber (MDGP): Es gibt ausgezeichnete Daten in der ECLIPSE-Studie, die die Schweregradabhängigkeit von Exazerbationsraten über drei Jahre angeschaut hat. Es gibt einen statistischen Zusammenhang zwischen spirometrischem Schweregrad und Exazerbationshäufigkeit. Aber selbst bei leichten COPD-Formen – Schweregrad II nach der alten Klassifikation – mit einer Einsekundenkapazität über 50 Prozent finden Sie bei 30 Prozent der Patienten gehäufte Exazerbationen. Auch bei spirometrisch stark fortgeschrittenen COPD-Studien finden Sie Patienten – das waren knapp 50 Prozent –, die nicht exazerbieren. Es gibt eine Abhängigkeit, aber es gibt bei allen Schweregraden Patienten, die häufiger exazerbieren, und Patienten, die nicht exazerbieren. Die Literatur hätte ich auf der Festplatte.

Nichtsdestotrotz teile ich aus fester Überzeugung die Einschätzung, dass die Betreuungsrealität verbesserungsbedürftig ist, und zwar dringend. Aber sie ist so, wie sie ist. Es gibt wirklich reichlich Daten, POET-Studie genannt, dass eine bronchodilatatorische Medikation die Exazerbationsrate durchaus beeinflusst. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Beantwortet das Ihre Frage, Frau Zentner? – Frau Teupen.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Die Information ist sehr interessant, wenn man bedenkt, dass wir zehn Jahre DMP Asthma bronchiale haben. Das wird ja bald überarbeitet. Da kann man gewisse Dinge mitnehmen. Ich möchte eine Frage stellen, weil das gerade zu dem CAT kam. Ich bin mir nicht ganz sicher, ob ich Ihren Einwand vom Anfang richtig verstanden habe. Sie sagen, dass aus Ihrer Sicht der CAT bezogen auf die Morbidität und die Lebensqualität einen Zusatznutzen generieren sollte, weil Sie sagen, dass der CAT die schweren Symptome abbildet. Habe ich das so richtig verstanden? Vielleicht können Sie es nochmals kurz zusammenfassen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Hiltl.

Frau Dr. Hiltl (Novartis Pharma): Der CAT als Fragebogen hat Parameter, die die Symptome wiedergeben, aber auch die Lebensqualität. Wir haben gesagt, dass der CAT-Fragebogen in der Literatur als Lebensqualitätsfragebogen mit dargestellt wird und daher einen Zusatznutzen im Bereich der Lebensqualität mit abbilden sollte, wenn man der IQWiG-Auslegung folgt und die ICS-Patienten insgesamt ausschließt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Sofort dazu, Herr Professor Schreiber.

Herr Prof. Dr. Schreiber (MDGP): Ich finde die Differenzierung Symptome/Lebensqualität beim konkreten Krankheitsbild COPD etwas arbiträr. Wenn Sie sich die Items im St. George's ansehen: Wodurch wird die Alltagsaktivität, die Lebensqualität, beeinflusst? Das ist immer Luftnot, Luftnot, Luftnot. Können Sie das tun, können Sie jenes tun, können Sie ein Drittes tun? Etwas anderes ist es beim Schlaf. Da ist nächtlicher Husten ein Thema. Aber sonst sind die unendlich vielen Items im St. George's durch das Symptom Luftnot limitiert. Das ist einfach das, was die Patienten merken, worunter sie leiden. So profan ist das.

Da das St. George's für den Alltag ungeeignet ist, ist 2009 der CAT entwickelt worden, wo man erst 21 Fragen aus dem St. George's extrahiert und auf 9 Fragen konzentriert hat, international evaluiert – auch in Deutschland gab es eine Kohorte – und dann geschaut hat: Wie korreliert CAT mit St. George's? Es gab einen Korrelationskoeffizienten von 0,8. Es ist letztendlich ein Kondensat vom St. George's, der die Limitierung des Patienten durch sein Leitsymptom Dyspnoe im Alltag abbildet. Wenn ich mir die Fragen anschau und einen Patienten vor meinem geistigen Auge habe: Das ist schon das, was den Patienten beeinträchtigt. Nach unserer festen Überzeugung – da war sich der Vorstand der Mitteldeutschen Gesellschaft einig – sind da wesentliche Aspekte der Lebensqualität abgebildet.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Rasch, bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Unsere Anmerkung geht in die Richtung der Interpretation des Endpunktes CAT. Wie Dr. Wille zu Beginn ausgeführt hat, wurde dieser Endpunkt als nicht schwerwiegender Endpunkt vom IQWiG eingestuft. Trotz der statistischen Signifikanz bei diesem Endpunkt wird die sogenannte Irrelevanzschwelle des IQWiG nicht erreicht. Wir sehen, wie wir das in unserer Stellungnahme bereits festgestellt haben, eine gewisse Unstimmigkeit auch innerhalb des IQWiG-Methodenpapiers. Denn der CAT-Endpunkt wird hier als Responder-Endpunkt ausgewertet. Für die Inter-

pretation solcher Responder-Endpunkte legt IQWiG sich selbst eine gewisse Regel auf. Ich darf einfach einen Satz zitieren:

Liegt bei einer solchen Auswertung ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Anteile an Respondern zwischen den Gruppen vor, wird dies als Nachweis eines relevanten Effekts angesehen, da die Responserdefinition bereits eine Schwelle der Relevanz ... beinhaltet.

Dies liegt in diesem Endpunkt vor. Das sind die zwei Punkte, die als Responder-Definition vorliegen. insofern ist die Kategorie „relevanter Effekt“ belegt. Ich verweise auf die Tabelle 13 in den *Allgemeinen Methoden* des Instituts, wo bei nicht schwerwiegender Symptomatik, beim Ausmaß „gering“, die Beschreibung erfolgt: relevante Vermeidung. Insofern ist nach unserer Ansicht die Anwendung dieser Irrelevanzschwelle zumindest bei responderdefinierten Endpunkten so nicht möglich. Eine ähnliche Diskussion wurde bereits bei Responder-Endpunkten im Antidepressivabereich geführt. Da hat das IQWiG diese Endpunkte entsprechend dem eigenen Methodenpapier bewertet.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rasch. – Herr Wille noch, und dann schlage ich vor, wir wenden uns der nächsten Fragestellung zu. Wir sind jetzt bei Lebensqualität über andere Fragestellungen in der Diskussion über den teilweisen Ausschluss der mit ICS Behandelten aus der Analysepopulation des IQWiG, im Verhältnis zu den Repräsentativitätszahlen: Was ist Versorgungsalltag? Das ist auch ein ganz wichtiger Punkt, nicht dass wir den am Ende geschlabbert haben. – Herr Wille, bitte.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich will gar nicht mehr so sehr auf den CAT eingehen. Die Dyspnoe ist das Hauptsymptom. Ich glaube, das kam bei vielen heraus. Die Dyspnoe ist in dem TDI erfasst worden. Wir können vielleicht noch über die Ergebnisse sprechen, die es dazu gab. Ich möchte aber gerne eine Frage an das IQWiG stellen, wie die Wash-out-Phase, die ich mehrfach erwähnt habe, vom IQWiG gesehen wird, ob dadurch die Übertragbarkeit der Ergebnisse doch nicht relevant leidet. Das ist der erste Punkt. Vielleicht kommen danach noch weitere.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Es ist kein unwichtiger Punkt. Man muss sich fragen, ob die einzige Fragestellung dieser Bewertung wäre, Patienten, die bereits unter einer Therapie sind, auf eine neue Therapie umzustellen. Das wäre nicht die einzige Frage, sondern die Frage kann auch sein, dass man mit einer Therapie beginnt. Was man in der Wash-out-Phase gemacht hat, ist, dass man die Patienten in eine Situation gebracht hat, die möglicherweise bezüglich der Symptomatik nicht so optimal ist, wie sie sein könnte, wenn man schon vorbehandelt hätte. Es ist aber nichtsdestotrotz erst einmal eine realistische Fragestellung, dass die Patienten ohne Behandlung mit einer bestimmten Symptomatik wären, und man jetzt vergleicht, wenn man die Kombinationstherapie nimmt versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium und Formoterol. Insofern ist das eine relevante Fragestellung.

Das, worauf Sie primär eingehen – wenn ich das richtig verstanden habe –, ist, dass es dadurch, dass man die Symptome auf einem bestimmten Level mehr oder weniger künstlich gehoben hat, einfacher ist, einen Vorteil bezüglich der Symptomreduktion nachzuweisen. Letztendlich bleibt es trotzdem dabei, dass es bei Studienende einen signifikanten Unterschied bezüglich der Symptomatik gibt. Selbst wenn das so wäre, muss man nach 26 Wochen sagen: Die Patienten haben einen Unterschied bezüglich der Symptomatik.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wir haben es hier mit einem Gruppeneffekt zu tun. – Frau Hiltl.

Frau Dr. Hiltl (Novartis Pharma): Ich stimme Herrn Kaiser zu. Vielleicht nur noch ergänzend dazu: Die Ergebnisse, die wir in der Studie sehen, sind nicht der Unterschied Therapieende versus Therapieanfang, sondern wir vergleichen immer beide Therapiearme gegeneinander. Das ist vielleicht auch noch einmal relevant, um zu zeigen, dass, selbst wenn in beiden Gruppen eine Verschlechterung der Symptome am Studienbeginn stattgefunden hat, sich das nivellieren würde, weil ich die beiden Therapiearme miteinander vergleiche und beide Therapiearme genau gleich waren.

Herr Hecken (Vorsitzender): An dieser Stelle müsste ich ausdrücklich darauf hinweisen, dass uns die Wash-out-Problematik in vielen Fällen begegnet, weil das teilweise sogar von Zulassungsbehörden gefordert wird, als Voraussetzung für die Durchführung einer solchen Studie. Insofern: Solange und soweit es in beiden Vergleichsgruppen die gleiche Startposition gab – da stimme ich Ihnen zu –, ist ein adäquater Vergleich zwischen beiden Gruppen möglich. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich wollte auch kurz auf die Wash-out-Phase eingehen und hätte eine Frage an Sie, Herr Dr. Wille. Dass der Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen dadurch nicht per se verursacht wird, ist klar. Und dass es nur bei Vergleich zur Baseline möglicherweise einen Einfluss auf die Größe des Effektes hätte, ist auch klar. Aber ich habe Sie so verstanden, dass Sie eigentlich gesagt haben, dass dadurch, dass in der klinischen Versorgungsrealität bei dieser Patientengruppe die Medikation zwei bis drei Wochen abgesetzt wird, keine Aussage über die Grundgesamtheit von Patienten möglich wird. Man hat praktisch Ergebnisse, die Unterschiede werden aber nicht durch die Wash-out-Phase verursacht, und dadurch, dass das nicht die Patientenrealität wiedergibt, kann man keine Aussage über die Grundgesamtheit machen. Ist das richtig? Falls das so ist, hätte ich gern von den Klinikern eine Aussage dazu, wie sie das einschätzen, ob das einen solchen Einfluss haben könnte. Zwei bis drei Wochen sind ja nicht so lange.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wille, bitte.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Mein Punkt ist wirklich: Man kann es so machen, man kann auch sagen, das ist eine relevante Fragestellung. Aber für mich ist die Frage, ob es wirklich für die Versorgung relevant ist. Denn die Situation wird in der Versorgungsrealität nicht auftreten, dass man Patienten, bevor man auf ein Kombinationspräparat wechselt, von dem beide oder ein Teil davon vorher schon gegeben worden ist, zunächst einmal für zwei bis drei Wochen ganz absetzt und dann neu beginnt. Ob die Ergebnisse anders sind, ob die Reduktion oder die Befunde, die man mit diesem Verfahren erreicht hat, qualitativ und quantitativ anders wären, weiß ich nicht. Das ist aber unklar. Man kann es nicht sagen. Es kann sein, dass die Effekte überschätzt werden, es kann sein, dass sie gleich sind, und es kann sein, dass sie vielleicht unterschätzt werden. Das ist einfach offen. Dazu kommt – das ist ein etwas anderer Punkt –: Ob eine Änderung bei den ICS-Gaben genauso wie bei der Rescue-Medikation vorgenommen worden ist, ist weder in der Wash-out-Phase noch in der gesamten Studie dokumentiert. Es gehört im Grunde zu allen Studien in diesem COPD-Bereich, Asthma genauso, dazu, dass man die Rescue-Medikation mit dokumentiert, mit ausgewertet. Das ist ein Punkt, der mir an der Wash-out-Phase aufgefallen ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Wille. – Herr Professor Criée.

Herr Prof. Criée (DGP): Vielleicht noch ein Wort zur Erklärung von Herrn Kaiser. Er kennt sich mit Studien wirklich aus. Aber man muss unterscheiden zwischen wissenschaftlichen Studien, um Effekte von Medikamenten gegeneinander zu überprüfen, und Real-World-Studien. Das ist eine Studie, um zu vergleichen, ob ein Kombinationspräparat gegenüber zwei Einzelpräparaten äquivalent, besser

oder unterlegen ist. Das sind wissenschaftliche Studien. Dass wissenschaftliche Studien nicht immer die Real World widerspiegeln, ist auch klar. Wir haben auf der anderen Seite gesagt, dass inhalative Steroide drin sind, ist das Versorgungsmerkmal, natürlich ein schlechtes, aber es ist nun einmal so. Die kann man in der Wash-out-Phase nicht absetzen, weil es dann vermehrt zu Exazerbationen kommt. Es ist also für Studienzwecke absolut legal, das zu machen, auch wenn eine gewisse Symptomvariation drin ist. Denn es geht nicht, wie Frau Hiltl schon gesagt hat, um Symptome vorher und nachher, sondern um Symptome gegeneinander. Das ist absolut korrekt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das wird mir fast verdächtig. Das war das zweite formale Lob für Herrn Kaiser. Wir haben relativ selten erlebt, dass das IQWiG so oft gelobt wird. Wir müssen uns an dieser Stelle, glaube ich, auch mit der Frage beschäftigen, ob es korrekt und richtig ist, dass die ICS-Patienten ausgeschlossen worden sind. Ich rufe das noch einmal in Erinnerung. – Als Nächste hat Frau Hiltl das Wort.

Frau Dr. Hiltl (Novartis Pharma): Ich wollte nur kurz auf den Punkt Notfallmedikation eingehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich will nur in Erinnerung rufen, dass Sie zwei Punkte adressiert hatten, einen zentralen und einen weniger zentralen, und wir haben uns bislang fast eine Stunde über einen Punkt unterhalten, der für mich zwar wichtig ist, der aber nicht so im Zentrum steht wie die Fragestellung, ob der Ausschluss der ICS-Patienten in der Bewertung richtig ist oder nicht. Deshalb einfach nur meine Erinnerung, weil ich eine gewisse Fürsorgepflicht gegenüber denjenigen habe, die im Stellungsverfahren sind. Ich will aber keine Diskussion abwürgen, sondern wir sollten nur versuchen, die richtigen Schwerpunkte zu setzen.

Frau Dr. Hiltl (Novartis Pharma): Ich will zunächst ganz kurz auf den Punkt von Herrn Wille bezüglich der Notfallmedikation eingehen. Wir hatten ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss. Dort wurde festgestellt, dass die Notfallmedikation, die während der Studie genommen wird, kein patientenrelevanter Outcome ist, sondern dass sich diese Notfallmedikation in anderen Parametern, wie zum Beispiel Lebensqualität oder auch Atemnot, widerspiegelt.

Zum zweiten Punkt kurz. Herr Hecken, Sie hatten angesprochen, inwieweit die ICS-Population ausgeschlossen werden sollte oder nicht. Ich denke, man kann beide Positionen vertreten oder auch anschauen, einmal unsere Position, welche wir im Dossier dargelegt hatten, die ICS-Patienten entsprechend der Versorgungsrealität abzubilden. Hier ist ein Zusatznutzen bei der Atemnot gegeben. Man kann aber genauso gut der IQWiG-Auslegung folgen, bezüglich der Kriterien der Nationalen Versorgungsleitlinie. Aber auch hier ist ein Zusatznutzen zumindest bei der Atemnot gegeben. Wie gesagt, über den CAT hatten wir auch noch einmal gesprochen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Für mich ist im Grunde die Frage, ob man die ICS-Patienten ausschließt oder nicht, zumindest vom Ergebnis her weniger von Bedeutung. Wenn man sie nicht ausschließen würde und sich das alles anschauen würde, was als Ergebnis herauskommt, stellt man fest: Die Ergebnisse sind für das Mittel in der Tendenz in einigen Punkten sogar signifikant schlechter, als wenn man sich nur auf die Patienten ohne ICS konzentriert. Das Thema ist wahrscheinlich ein wichtiger Punkt, aber ich denke, das Ergebnis für das Mittel selber wäre eigentlich nicht unterschiedlich. Es sind entsprechende Subgruppenanalysen durchgeführt worden, die im Modul zu finden sind. Da wäre es zum Beispiel so, wenn man den CAT für alle Patienten berechnen würde, unabhängig von ICS-Einnahme, dass er gar nicht signifikant beeinflusst worden wäre. Das nur als Beispiel. Insofern: Die Selektionie-

rung, die ich im Grunde unterstützen würde, weil sie den Leitlinienempfehlungen entspricht, nur Konzentration auf die Patienten ohne ICS, führt zumindest nicht zu schlechteren, in der Tendenz eher zu günstigeren Ergebnissen für die Kombination Indacaterol/Glycopyrronium.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich will deutlich machen, wieso ich so insistiere. Für uns steckt dahinter die Frage: Können wir den Zusatznutzen auf die Population ohne ICS beschränken? Sie sagen: Wenn ihr sie einbezieht, kämt ihr in der Bewertung der Ergebnisse möglicherweise dazu, dass gleichwohl kein Zusatznutzen gegeben wäre. Entweder sagt man auf der Basis der Leitlinie: kein Platz für eine Einbeziehung, oder wir bewerten sie und kommen nach Ihrer Einschätzung zu dem Ergebnis, dass es keinen signifikanten, statistisch relevanten Vorteil für diese Gruppe gibt. Für mich ist nur wichtig: Wir haben hier eine differenzierte Bewertung. Die Richtigkeit der differenzierten Bewertung der Subgruppen will ich heute gerne ein Stück weit verfestigt haben und will wissen, ob das den Regeln sowohl der Versorgungsrealität wie auch der ärztlichen Praxis entspricht. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich hätte eine klarstellende Frage. Es wurde von mehreren Stellungnehmern angesprochen. Soweit ich das verstanden habe, war relativ einhellig die Meinung, dass sich in der Versorgungsrealität, obwohl dafür keine Evidenz vorhanden ist, der Anteil der mit inhalativen Glukokortikoiden behandelten Patienten ungefähr um 40 bis 50 Prozent bewegt. Das wurde bedauert, aber das sei die Realität. Das ist ungefähr das, was dem Anteil in der Studie entspricht. Jetzt ist die Frage: Ist das wirklich einhellige Meinung, oder gibt es abweichende Meinungen? Sagt vielleicht jemand, der Anteil ist in der klinischen Realität nicht so hoch, das gibt nicht das wieder, was im Moment, ob es wünschenswert ist oder nicht, die Versorgungsrealität ist? Das einfach nur zur Klarstellung.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Wasmuth.

Herr Wasmuth (Novartis Pharma): Ich hatte mich jetzt auf einen anderen Punkt konzentriert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dann wiederhole ich es. Frau Müller hat gefragt: Sind sich alle einig, dass das, was an Zahlen genannt wurde, unter Bezugnahme auf die Evaluationsergebnisse, die wir aus den DMPs haben, wo der Anteil der Patienten in der Studie in Sichtweite dazu liegt, die Versorgungsrealität abbildet? Ich sehe nur heftiges Nicken. – Dann Herr Wasmuth, bitte.

Herr Wasmuth (Novartis Pharma): Nur noch einmal, damit es nicht durcheinandergerät, auf die Ausführungen von Herrn Wille und auf Ihre, Herr Hecken. Wenn man die beiden Populationen betrachtet, einmal die im Dossier dargestellte und einmal entsprechend der IQWiG-Auswertung – wie schon gesagt, man kann beiden Ansätzen folgen –: Es ergibt sich in beiden Fällen beim TDI ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Indacaterol/Glycopyrronium. Was der Unterschied ist, ergibt sich dann auf der Basis der Dossierauswertung. Das können Sie im Dossier nachlesen, es ist auch im IQWiG-Bericht so enthalten. Beim CAT gibt es keinen signifikanten Effekt mehr, der sehr wohl in der Auswertung des IQWiG vorhanden ist. Aber was bleibt, ist in beiden Populationen ein statistisch signifikanter Effekt beim TDI.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Wo wir jetzt beim TDI sind, hätte ich ein Problem, der Dossierbewertung des IQWiG zu folgen, da speziell zu den Befunden, die es in der Gruppe der Patienten mit Stadium II und III gibt. Es gab einen Interaktionstest, der mit 0,07 nicht ganz die Signifikanzgrenze erreicht hat, aber doch deutlich auffällig war: starke Hinweise dafür, dass die beiden Gruppen bezüglich des TDI anders

ansprechen. In der Patientengruppe mit Stufe II war die Ansprechrate 54 Prozent zu 51 Prozent mit einem p-Wert von 0,56. Nur in der Patientengruppe mit Stadium III waren die TDI-Responder mit 57 Prozent zu 38 Prozent deutlich, mit einem p-Wert von 0,013 auch da signifikant. Ich denke, im Zusammenhang mit dem deutlich auffälligen Interaktionstest und mit den Gruppendifferenzen, auch da den p-Werten, muss man den Schluss ziehen, dass Patienten mit einem Stadium II bezüglich des TDI keinen Vorteil von der Therapie haben, sondern nur die Patienten in Stadium III. Wenn man sich die beiden Gruppen ansieht, was die moderaten Exazerbationen angeht, stellt man fest, auch da ist ein Befund, der bei den moderaten Exazerbationen ganz konsistent damit ist, die in meinen Augen ein durchaus schwerwiegendes Symptom sind. Da sind die Raten für die Patienten Stufe II 8 Prozent Exazerbationen versus 7 Prozent und im Stadium III 8 Prozent versus 18 Prozent, also da unter den Mitteln Tiotropium und Formoterol, etwa 10 Prozent mehr als unter der Kombination. Das wäre konsistent. Auch da gab es einen Interaktionstest mit 0,10, sehr auffällig. Ich denke also, dass man differenzielle Aussagen zu diesen beiden Gruppen machen müsste, sowohl was die moderaten Exazerbationen angeht als auch was die TDI-Responder angeht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Das war der Dissens, den ich eingangs in meiner Einleitung angesprochen habe, zwischen Ihrer Einschätzung und derjenigen des IQWiG. – Herr Professor Schreiber.

Herr Prof. Dr. Schreiber (MDGP): Ich würde gerne einen Punkt zum TDI ansprechen, der vielleicht einige Diskrepanzen erklären mag. Dyspnoe ist ganz sicher das wichtigste Symptom für die Patienten. Der TDI kann aber nicht messen, welche Vermeidungsstrategien die Patienten entwickeln. Da gibt es gute Daten bei der COPD, um erst gar nicht dyspnoeisch zu werden. Es gibt gute Daten, dass selbst in frühen Stadien COPD-Patienten sich weniger belasten, sich schonen. Die Einschränkung in der Alltagsaktivität, die der CAT zum Beispiel abbildet, können im TDI nicht abgebildet werden, weil das wirklich bloß die subjektive und von Patientenseite reflektierte Wahrnehmung der Dyspnoe messen kann, was wichtig ist, aber nicht das alleinige Kriterium ist. Das ist natürlich schweregradabhängig. Die Vermeidungsstrategien sind krankheitsdauerabhängig und sind schweregradabhängig. Das bildet der CAT deutlich besser ab.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich will kurz die vermeintliche Diskrepanz aufklären. Was man bei der Interaktion sieht, ist, dass es einen p-Wert oberhalb von 0,05 gibt. So wie ich eben nicht mit Trends argumentieren würde, würde ich auch an dieser Stelle nicht mit „Das ist knapp signifikant“ oder „Das ist deutlich“ argumentieren. Was wir hier haben, ist kein Nachweis dafür, dass die Effekte unterschiedlich sind, sondern nur ein Hinweis dafür, dass die Effekte unterschiedlich sind. Unsere Methodik dabei ist, dass wir den Effekt aus der Gesamtpopulation in einer solchen Konstellation nicht infrage stellen, nur im extremen Ausnahmefall, dass der Effekt in der anderen Population genau in der Gegenrichtung wäre, man eine qualitative Interaktion hätte. Wenn Sie tatsächlich sogar weniger Responder in der COPD-2-Gruppe hätten, würden wir das infrage stellen. Aber in der Situation mit Schwierigkeiten mit Subgruppenanalysen, multiplen Testen usw. wäre ich hier mit Trends – so wie auch sonst – zurückhaltend. Sie haben zwar völlig zu Recht gesagt, bei den moderaten Exazerbationen könnte man sagen: Das geht in eine ähnliche Richtung. Bei den schweren ist es schon wieder anders herum. Bei beiden kann man sehen: Ein oder zwei Ereignisse mehr oder weniger bringen den Trend in die andere Richtung. Wir haben einfach wenig Ereignisse unter Exazerbationen, sodass man da eher zurückhaltend sein sollte, von Konsistenz oder Nichtkonsistenz zu reden. Wie gesagt, ein oder zwei Ereignisse drehen den Effektschätzer sogar um.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wille noch einmal.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Kurz dazu. Bei der moderaten Exazerbation haben wir nur bei der Gruppe II diese wenigen Ereignisse. Im Stadium III haben wir schon eine ganze Reihe von Ereignissen. Da sind es deutlich mehr. Was ich dennoch nicht ganz verstanden habe, ist, dass dadurch eine Herabstufung von „Hinweis“ zu „Anhalt“ stattfindet. Ich kann nach der IQWiG-Methodik nicht ganz nachvollziehen, ob das so vorgesehen ist, dass dann eine Herabstufung stattfindet. Ich habe versucht, das zu finden, aber ich habe es nicht gefunden. Wenn man schon sagt, wir sind so puristisch und verlangen unter 0,05 im Interaktionstest, damit das berücksichtigt werden kann. Okay, das ist sehr streng, aber dem müsste man folgen. Aber ich habe nicht gefunden, dass die Konsequenz in diesem Fall eine Herabstufung von „Hinweis“ auf „Anhalt“ vorgesehen ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, dazu.

Herr Dr. Kaiser: Es ist das regelhaft verwendete Vorgehen, das wir haben. Wir beschreiben in dem Subgruppenkapitel, dass wir zwei verschiedene Bereiche von Effektmodifikationen haben, den Nachweis und den Hinweis darauf. Im Hinweis stellen wir den Gesamteffekt nicht infrage, sind uns bei dem aber weniger sicher, was in der Konsequenz zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit und in diesem Fall von „Hinweis“ zu „Anhaltspunkt“ führt. Aber das ist in der Dossierbewertung vielfach geübte Praxis.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es zu diesen Komplexen noch Fragen? – Dann hatte ich eingangs noch adressiert: Es hat eine Stellungnahme gegeben, die besagt, Kosten sollten entsprechend anderer Beschlüsse in diesem Wirkstoffbereich dargestellt werden. Das hatte, glaube ich, Almirall vorgetragen. Gibt es dazu aus Sicht der Bänke noch Fragen oder Anmerkungen oder Aufklärungsbedarf? – Ich meine, wir haben das zur Kenntnis genommen und müssen uns ohnehin mit den Fragestellungen, wie Kostendarstellungen erfolgen, auseinandersetzen. Gibt es dazu Fragebedarf? – Das sehe ich nicht. Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen aus Sicht der Stellungnehmer? – Wenn das nicht der Fall wäre, würde ich Novartis die Gelegenheit geben, aus ihrer Sicht kurz zusammenzufassen, was sich in den letzten 80 Minuten ereignet hat. Bitte schön, Herr Kress.

Herr Dr. Kress (Novartis Pharma): Danke. – Wir sehen, wie schon eingangs gesagt, für Indacaterol und Glycopyrronium einen Zusatznutzen, und zwar unabhängig davon, ob man den Fokus auf den Versorgungsalltag oder die Nationale Versorgungsleitlinie legt, selbst wenn man hier 41 Prozent der Patienten ausschließt, und zwar gemessen am TDI, was einen relevanten Endpunkt darstellt. Der zweite Punkt liegt unserer Meinung nach bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mithilfe des CAT gemessen wurde, wo entsprechend der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ein Zusatznutzen vorliegt. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Ich bitte um Entschuldigung für die Störungen bei der Mikrofonanlage. „Soldat und Technik“ hätte ich fast gesagt. Jede Woche ist irgendetwas anderes hier. Immerhin hat es heute ansatzweise funktioniert. Wir hatten schon Sitzungen, wo sich die Leute um die Handmikrofone schlagen mussten. Insofern ist ein gewisser technischer und zivilisatorischer Fortschritt zu erkennen, der mir Hoffnung gibt, dass wir im Jahre 2018 vielleicht vernünftig verhandeln können. Aber wir haben uns verstanden; vor allem die Protokollanten konnten das entsprechend auffassen.

Herzlichen Dank, dass Sie da waren. Es war aus meiner Sicht eine spannende Diskussion, die uns an der einen oder anderen Stelle noch Klärungen gebracht hat. Wir werden im Lichte dieses mündli-

chen Anhörungsverfahrens entscheiden müssen. Ihnen noch einen guten Heimweg. Danke schön, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 11.22 Uhr