

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Benralizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 25. Juni 2018
von 14:00 Uhr bis 15:26 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Büchner
Frau Dr. Hofer
Herr Dr. Richter
Frau Wilkens

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

Frau Schöning
Frau Dr. Wacker

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

Herr Dr. Heyne
Herr Dr. Holweg

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi)**:

Herr Düttmann
Frau Dr. Niemann

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

Herr Diessel
Herr Jünemann

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

Herr Dr. Kardos
Herr Prof. Dr. Worth

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie e. V. (DGAKI)**:

Herr Prof. Dr. Lommatzsch

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)**:

Herr Prof. Dr. Bergmann

Angemeldeter Teilnehmer von der **Gemeinschaftspraxis Reinfeld**:

Herr Dr. Kanniess

Angemeldeter Teilnehmer von der **Pneumologischen Praxis, Leipzig**:

Herr PD Dr. Geßner

Angemeldeter Teilnehmer vom **Universitätsklinikum Magdeburg (UK Magdeburg)**:

Herr Prof. Dr. Schreiber

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

Frau Melchior
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:00 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, frühes Nutzenbewertungsverfahren Benralizumab. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 9. Mai 2018, die Ihnen bekannt ist und zu der eine Reihe von Stellungnahmen eingegangen ist: die des verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmers, nämlich von AstraZeneca, dann von der DGP, von der DGAKI, von der Deutschen Atemwegsliga, von einer Reihe von Sachverständigen aus der Praxis, nämlich von Herrn Dr. Christian Geßner, Herrn Dr. Hoffmann, Herrn Dr. Kannies und von Herrn Dr. Terkamp, von Herrn Dr. Timmermann, Herrn Professor Bergmann von der Charité, von Herrn Professor Schreiber aus Magdeburg und von Herrn Professor Herth aus Heidelberg, dann von pharmazeutischen Unternehmern, namentlich von GlaxoSmithKline, Novartis, Sanofi, Teva und von den Verbänden: vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss jetzt fürs Protokoll feststellen, wer heute anwesend ist. Zunächst habe ich für den pharmazeutischen Unternehmer Frau Dr. Büchner schon gesehen, ebenso Frau Dr. Hofer, Herrn Dr. Richter und Frau Riedel. Dann müsste da sein Herr Dr. Kardos von der Deutschen Atemwegsliga; Herr Professor Worth fehlt noch.

(Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga): Der kommt nicht!)

– Er kommt nicht; gut, dass wir nicht gewartet haben. Von der DGAKI müsste Herr Professor Lommatzsch da sein, von der DGP Herr Professor Bergmann, von der Gemeinschaftspraxis Reinfeld Herr Dr. Kannies, von Glaxo Frau Schöning und Frau Dr. Wacker, von Novartis Herr Heyne und Herr Dr. Holweg, von der Pneumologischen Praxis Leipzig Herr PD Dr. Geßner, von Sanofi Herr Düttmann und Frau Dr. Niemann, dann von Teva Herr Diessel und Herr Dr. Jünemann, und Frau Melchior und Herr Rasch vom vfa sind auch noch da. Seien Sie herzlich willkommen. – Ist jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zu einer einführenden Stellungnahme gebe, eine geschäftsleitende Bemerkung: Wir führen wie üblich Wortprotokoll, deshalb bei Wortmeldungen jeweils Name, entsendendes Unternehmen oder die Fachgesellschaft nennen, die Sie vertreten. Wir sollten uns nach der Einführung oder auch schon bei der Einführung des pharmazeutischen Unternehmers mit zwei, drei Fragestellungen auf alle Fälle beschäftigen, die ich zuvor als wichtige Punkte adressieren würde. Für mich wäre wichtig zu wissen, wie der Stellenwert von Tiotropium und Omalizumab bei schwerem Asthma einzuschätzen ist, wie hoch der Anteil der Patienten in der klinischen Praxis zu quantifizieren ist, die derzeit noch dauerhaft OCS bekommen. Dann ist die Frage wichtig, ob bei Patienten, die dauerhaft mit OCS behandelt werden, ein Therapieversuch mit IL-5-Antikörpern initiiert ist, um OCS zu reduzieren bzw. absetzen zu können. Dann ist die Frage, die diskutiert werden muss, diejenige, ob eine patientenindividuelle Therapieeskalation in den Studien CALIMA, SIROCCO und ZONDA adäquat umgesetzt wurde; das müssen wir mit den Praktikern diskutieren, das ist eine wichtige Frage für die Bewertung. Und schließlich steht noch die Frage, ob die mITT-Population der Studien der Zulassung und der Zielpopulation im Anwendungsgebiet entspricht; daneben steht natürlich noch eine Reihe anderer Fragen, die zu diskutieren sind, im Mittelpunkt; aber das wären auf alle Fälle Dinge, über die gesprochen werden müsste.

Ich nehme an, Frau Büchner, Sie fangen an. – Bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, für die einleitenden Worte. – Bevor ich meine Einführung beginne, möchte ich einmal kurz unsere Delegation vorstellen. Ich mache

das sonst nie, und da wurde mir gesagt, ich sollte das jetzt einmal machen. Frau Hofer ist heute dabei von der Medizin, die maßgeblich das Dossier mit erstellt hat, Herr Dr. Richter, der bei AstraZeneca den Bereich Medizin leitet, und Frau Riedel, die von der Market Access Seite für das Dossier verantwortlich war, wofür ich sehr froh bin, dass sie heute hier ist, weil sie ihren letzten Tag hat, bevor sie in Mutterschutz geht.

In meinen Eingangsworten möchte ich im Wesentlichen drei Punkte ansprechen, die Sie auch schon benannt haben, Herr Professor Hecken. Ich möchte einmal kurz auf den therapeutischen Bedarf bei Patienten mit unzureichend kontrollierter schwerer Asthmaerkrankung und die Vorteile eingehen, die Benralizumab hier den Patienten bietet. Ich möchte im Zweiten kurz auf die Ergänzung der zVT um die Therapieoption Mepolizumab eingehen, welche ja im laufenden Verfahren durchgeführt wurde, und im Dritten möchte ich die Umsetzung der Anforderungen an die zVT im Rahmen des übermittelten Datenzuschnitts der nutzenbewertungsrelevanten Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA eingehen.

Kurz zu meinem ersten Punkt. Im Hinblick auf den Mehrwert, den Benralizumab den Patienten bietet, gehen wir derzeit davon aus, dass wir zwischen 7.000 und 80.000 GKV-Patienten haben, die grundsätzlich für eine Biologikatherapie im Anwendungsgebiet infrage kommen. Das ist eine sehr breite Range, was uns wohl bewusst ist und was tatsächlich mit der Güte der Daten und der epidemiologischen Datengrundlage zu tun hat. Ein sinnhafter Näherungswert mag wahrscheinlich die Mitte, 43.000 Patienten, sein. Davon werden mittlerweile rund 500 Patienten mit Benralizumab und etwas über 3.000 mit Mepolizumab therapiert. Der Großteil der Patienten wird nach wie vor mit den etablierten Therapien Tiotropium oder OCS-Erhaltungstherapie behandelt. Patienten in diesem Stadium der Erkrankung haben meistens schon zahlreiche Therapien erfolglos hinter sich gebracht; tägliche Symptome wie Luftnot, Keuchen, Erstickungsangst bis hin zu Asthmaexazerbationen beeinflussen das Leben dieser Menschen nachhaltig sowohl im beruflichen als auch im sozialen Kontext. Mit den bisher etablierten Therapiealternativen können die Patienten derzeit ganz klar nur unzureichend therapiert werden, und es bedarf dringend neuer Therapieoptionen, die eine ganzheitliche Asthmakontrolle sicherstellen, das heißt zum einen, eine ausreichende Symptomkontrolle, aber eben auf der anderen Seite auch eine Minimierung von zukünftigen Risiken, insbesondere einschließlich auch medikamentenassoziierter Nebenwirkungen, wie wir es ja insbesondere bei OCS ganz eindrücklich sehen.

Benralizumab zeichnet sich in diesem Kontext durch einen innovativen Wirkmechanismus aus. Es bindet direkt an den Interleukin-5-Rezeptor, der Eosinophilen, Basophilen und unterbindet damit die Interaktion mit dem Interleukin-5-Signalmolekül. Das führt zur Apoptose also zum Absterben der Eosinophilen, wodurch dann die eosinophile Entzündung zügig reduziert wird, woraus sich etliche der Vorteile ableiten lassen: dass es zum einen ein sehr schneller Wirkeintritt ist, und, was sicherlich für den Patienten auch von großem Vorteil ist, dass Benralizumab nur alle acht Wochen in der Erhaltungstherapie appliziert werden muss. Außerdem führt es auch dazu – und das ist sicherlich neu in diesem Anwendungsgebiet –, dass eine vollständige OCS-Reduktion erreicht werden kann.

Lassen Sie mich damit auch schon zu meinem zweiten Punkt kommen, die Ergänzung der zVT um die Therapieoption Mepolizumab. Wie Sie wissen, haben Sie uns im laufenden Verfahren eine zusätzliche zVT-Option eröffnet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das hat uns eine große Freude gemacht, ja.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Ist das so, Herr Hecken? Wir verstehen diese als gleichwertig nachrangige Therapieoption zu OCS. Wir sehen eben, dass auch nach zwei Jahren Marktverfügbarkeit Mepolizumab definitiv zum jetzigen Zeitpunkt nicht der Therapiestandard ist. Wir sehen im Moment eine Biopenetrationsrate in diesem Anwendungsgebiet, die zwischen 10 und 20 Prozent liegt, das heißt, der

Rest der Patienten wird nach wie vor mit Tiotropium, OCS therapiert. Zudem sehen wir auch im Hinblick auf die Gleichbehandlung innerhalb der Bewertung dieser Therapieoption in diesem Anwendungsgebiet das als sachgemäß an, das auch entsprechend zu berücksichtigen, sodass wir für unser laufendes Verfahren keine direkten Implikationen aus dieser Ergänzung der zVT ableiten.

Wenn wir schon bei zVT sind, komme ich auch zu meinem dritten Punkt, und zwar der Umsetzung der Anforderungen an die zVT im Rahmen des Datenzuschnittes. Vielleicht noch einmal in Erinnerung rufend: Benralizumab für Patienten, für die das infrage kommt, da befinden wir uns in der Therapieeskalationskaskade, also nach einer langen Patientenhistorie, auf der letzten Stufe. Das heißt für die Zielpopulation, dass es in der Versorgungsrealität eben um Patienten geht, die ihre inhalative Therapie mit ICS und LABA und, wenn indiziert, Tiotropium bereits ausgeschöpft haben und/oder sogar Therapieversuche mit einer OCS-Erhaltungstherapie unternommen haben. Das sind genau die Patienten, die im Datenzuschnitt der drei Studien, die hier zur Diskussion stehen, ZONDA, SIROCCO und CALIMA, auch abgebildet sind, und aus unserer Sicht auch die zVT für genau diese Population adäquat adressiert haben. Die Patienten befinden sich bereits in der höchsten Stufe des GINA-Behandlungsschemas, und bei diesen Patienten sind aufgrund dieser maximalen Eskalation auch nur noch geringfügige Therapieanpassungen überhaupt noch möglich, die – das ist, glaube ich, ganz wichtig –, wenn sie denn medizinisch indiziert waren, auch in den bewertungsrelevanten Studien vorgenommen werden konnten und wurden. In diesem Kontext hat das IQWiG jetzt gesagt, dass weitere Therapieeskalationen möglich gewesen wären, und zwar werden hier vier Aspekte beschrieben: einmal Tiotropium bei Patienten, die kein Tiotropium zu Studienbeginn bekommen haben, die Eskalation über Omalizumab, OCS bei Patienten, die kein OCS zu Studienbeginn erhalten haben, und eine weitere Dosiserhöhung bei Patienten, die bereits eine bestehende OCS-Medikation hatten, also eine OCS-Dosiserhöhung. Ich würde gern, weil das so wichtig ist, einmal diese einzelnen Punkte abarbeiten.

Kommen wir zu der ersten Gruppe, Tiotropium, bei den Patienten, die kein Tiotropium zu Studienbeginn erhalten haben. In ZONDA war es so, dass die Patienten, die kein Tiotropium hatten, eine OCS-Erhaltungstherapie erhalten haben mussten. Gemäß den nationalen und internationalen Leitlinien ist ein Therapieschema vorgesehen, welches sagt, erst Tiotropium und dann OCS. Das heißt, bei den Patienten, die OCS in der Erhaltungstherapie haben, kann man davon ausgehen, dass sie vorher eine Tiotropium-Therapie erhalten haben. Auch bei denjenigen, bei denen das nicht der Fall war, wird es medizinische Gründe gegeben haben, hier kein Tiotropium einzusetzen. Man kann sicherlich sagen: Im Mittel war die tägliche Erhaltungsdosis OCS bei diesen Patienten 14,5 Milligramm, was deutlich über der Cushing-Schwelle von 7,5 Milligramm liegt. Unter der Maßgabe, dass die OCS-Therapie immer mit vielen, vielen Nebenwirkungen assoziiert ist, ist sicherlich davon auszugehen, dass man es im Vorfeld mit einer Tiotropium-Therapie versucht hat.

Für die zweite Gruppe, die Omalizumab-Patienten, sind, wie bereits mehrfach erwähnt, Tiotropium und OCS die relevanten oder relevantesten Therapieoptionen, weil sie auch unabhängig vom Phänotyp der Erkrankung gegeben werden können. Omalizumab ist nur bei allergischem Asthma und unter sehr bestimmten Bedingungen zugelassen, die sich auch in dem Therapiehinweis des G-BA wiederfinden. Die Therapieoption Omalizumab stand den Patienten natürlich vor der Studie zur Verfügung und wurde bei einigen Patienten ja auch versucht, sodass wir das nicht als weitere Eskalationsstufe innerhalb der Studie ansehen.

Kommen wir zu der Eskalationsmöglichkeit OCS bei Patienten, die kein OCS zu Studienbeginn erhalten haben. Dazu muss man vielleicht sagen, dass zwei Drittel aller Patienten in der ITT-Population OCS bekommen haben. Das heißt, die Patienten, die zu Beginn kein OCS hatten, stellten lediglich ein Drittel dar. Von diesen Patienten kann man sagen, dass sie auf jeden Fall inhalativ austherapiert waren, das

heißt, sie erhielten hochdosiertes ICS und LABA in Kombination mit einem LAMA. Wenn man die Population im Detail betrachtet, so fällt auf, dass die Anpassung in dem Vergleichsarm deutlich stärker ausgefallen ist als die Anpassung im Benralizumab-Arm, woraus man schließen kann, dass hier eine medizinische Notwendigkeit zur Anpassung der Basistherapie auf patientenindividueller Ebene stattgefunden hat. Man muss tatsächlich auch erwähnen, dass OCS am Ende auch nicht für jeden Patienten infrage kommt. Es gibt tatsächlich Patienten, die für OCS kontraindiziert sind, weil, wie wir alle wissen, OCS ja diverse Kontraindikationen hat und Nebenwirkungen mit sich bringt, sodass es durchaus auch einen Patientengut gibt, was man sehr bewusst nicht auf OCS einstellt.

Als vierten Punkt merkt das IQWiG an, dass weitere Dosiserhöhungen bei bereits bestehender OCS-Medikation möglich gewesen wären. Das ist sicherlich der Punkt, den wir am kritischsten sehen, weil Patienten, die eine OCS-Erhaltungstherapie bekommen, schon grundsätzlich maximal austherapiert sind. Jede weitere Dosiserhöhung von OCS ist auch gemäß den Leitlinien und den Vorgaben der Fachinformation immer nur im äußersten Einzelfall geboten. In den hier vorgelegten Studien lag im Mittel die OCS-Erhaltungsdosis bei 14 Milligramm pro Tag, was eben auch deutlich über der Cushing-Schwelle von 7,5 liegt, die ja im Übrigen auch vom G-BA mit dem Hinweis versehen wurde, dass Patienten in der Erhaltungstherapie möglichst nicht dauerhaft oberhalb der Cushing-Schwelle therapiert werden sollen, sodass es aus unserer Sicht nicht klinisch geboten ist, diese Patienten noch weiter auf einem OCS zu eskalieren. Schlussfolgernd lässt sich damit aus unserer Sicht sehr klar feststellen, dass die Patienten im Datenzuschnitt die zVT adäquat abbilden, die Eskalation entsprechend abbilden und damit als bewertungsrelevant für die Bewertung heranzuziehen sind.

Zusammenfassend kann man sagen, Benralizumab ist ein neuer Anti-IL-5-R-Antikörper. Er bietet einen zielgerichteten antieosinophilen Wirkansatz. Benralizumab reduziert schwere Asthma-Exazerbationen erheblich; zum Beispiel in ZONDA haben wir eine Risikoreduktion von 71 Prozent. Die täglichen Asthmasymptome sind deutlich reduziert, und bei 52 Prozent aller Patienten, die für eine hundertprozentige OCS-Reduktion infrage kamen, wurde tatsächlich die OCS-Therapie komplett abgesetzt, das heißt, bei jedem zweiten Patienten konnte OCS auf null reduziert werden. Das ist sicherlich etwas, was bisher in Studien zu anderen Wirkstoffen in diesem Anwendungsgebiet nicht gezeigt werden konnte und einmalig ist, sodass wir in der Gesamtschau nach wie vor von einem beträchtlichen Zusatznutzen für Benralizumab ausgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Büchner. Ich will jetzt keine unschönen Erinnerungen wecken zum Punkt 4, Dosiserhöhungen bei OCS: in der Erhaltungstherapie nur im äußersten Ausnahmefall; da will ich auf den letzten Donnerstag verweisen, wo hier auch das Problem 4 und 6 Milligramm an Dapa eine gewisse Rolle gespielt hat. Da ist eine Parallele, aber ich möchte Sie jetzt nicht irgendwie betrüben, sondern das nur an dieser Stelle in den Raum stellen. – Fragen? Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank für Ihre Ausführungen. Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, was genau unsere Fragestellung ist. Nämlich: Hat Benralizumab im Vergleich zur patientenindividuellen Eskalationstherapie einen Zusatznutzen? Sie haben sich jetzt in Ihrem Dossier eine Teilpopulation Ihrer Studien ausgewählt, zumindest bei SIROCCO und CALIMA, die Tiotropium und/oder OCS hatten, und aus Ihrer Sicht sind diese Patienten austherapiert, das heißt, es gibt keine weiteren Eskalationsmöglichkeiten; das ist Ihre Argumentation dazu gewesen. Ich möchte auf zwei Punkte eingehen, oder auf drei sogar. Das eine ist: Bei den Patienten, die kein Tiotropium erhalten haben vor der Studie und auch während der Studie nicht, ist meine Frage dazu im Sinne des Versorgungsalltags mittlerweile, weil die Patienten, oder weil Tiotropium zum Zeitpunkt der Studiendurchführung oder zumindest zum Zeitpunkt des Starts der Studie, zur Planung und bei Erstellung des Protokolls, keine zugelassene Therapieoption

bei den Patienten war: Würde man nicht heute im Sinne des Versorgungsalltags eher erwarten, dass mehr Patienten tatsächlich als 50 Prozent Tiotropium erhalten haben? Das dazu.

Das Zweite zu den Patienten, die kein OCS erhalten haben. Aus Ihrer Sicht ist es so, dass diese Patienten tatsächlich für OCS auch nicht mehr infrage kamen. Als Argument liefern Sie da zum Beispiel die möglichen „potentiellen Kontraindikationen“, die dann dazu führen, dass OCS einfach für die Patienten nicht mehr infrage kommt. Da ist meine Frage: Wenn man sich die möglichen – Sie haben da verschiedene Kontraindikationen genannt für die Population, die kein OCS erhalten hat – Patienten anschaut, die OCS erhalten haben, unterscheiden die sich hinsichtlich dieser Komorbiditäten nicht wesentlich. Deswegen wäre meine Frage: Was unterscheidet die Patienten, die kein OCS erhalten haben, von denen, die OCS erhalten haben, hinsichtlich im Sinne dieser Komorbiditäten? Der dritte Punkt, wo es um die Erhöhung – – Genau, dazu muss man sagen, dass ja auch im Verlauf der Studie keine Erhöhung zu OCS oder keine Neueinleitung für eine OCS-Therapie gegeben war. Sie hatten gesagt, dass in der Studie sehr wohl Anpassungen möglich waren. Wenn man sich das Protokoll genau ansieht, liegt es nur bei LABA und bei den ICS im Ermessen des Prüfarztes, da anpassen. Bei OCS und auch bei Tiotropium waren die Restriktionen sehr klar, da stand nämlich genau dieser Zusatz eben nicht dabei. Es gab zwar Anpassungen im Einzelfall, die Frage ist nur, wäre, wenn das offen gewesen wäre, die Schwelle anzupassen, nicht wesentlich niedriger gewesen?

Der letzte Punkt, wo Sie die Erhöhung der OCS-Therapie angesprochen haben. Das haben wir auch ganz klar so beschrieben, dass das die allerletzte Therapieoption ist, und das auch mit „gegebenenfalls“ zum Ausdruck gebracht; das war jetzt keine Forderung – das klang in der Stellungnahme ein bisschen so an, – keine Forderung, dass das bei allen Patienten so hätte gegeben sein müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Richter, dann Herr Kardos. Ich würde dann im Übrigen die Frage noch anschließen an alle Praktiker, weil das ja die entscheidende Frage ist: Spiegelt die Studie jetzt die klinische Realität der Therapieoptionen wider? Die Fachgesellschaften und die einzelnen Kliniker haben dazu Stellung genommen und sagen: Ja, da wird im Prinzip das abgebildet, was Realität ist. Aber das müssten wir eben über diese Aussage hinaus noch ein bisschen vertiefen, weil das die Fragestellung ist, die eben Herr Vervölgyi hier an dieser Stelle adressiert hat. Also, wer fängt an? Das ist der Herr Richter, oder wollen Sie? Das ist der Herr Kardos, dann fangen wir mit Ihnen an, dann Herr Professor Lommatzsch, dann haben wir Herrn Professor Bergmann und dann gucken wir nach hinten und machen noch die Kliniker alle durch.

Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga): Ich bin niedergelassener Arzt, der praktiziert und jeden Tag solche Patienten sieht. Sie, Herr Professor Hecken, haben ja gebeten, aus praktischen Gesichtspunkten einige Anmerkungen zu machen. Die erste ist – da muss ich vielleicht auch dem Hersteller widersprechen –: Es gibt keine Cushing-Schwelle. Das ist vor 20 Jahren von den Endokrinologen abgeschafft worden. Es gibt eine Dosis-Wirkungs-Beziehung, auch im Hinblick auf die Nebenwirkungen von Corticosteroiden. Wie IQWiG auch gesagt hat: Orale Corticosteroide sind die allerletzte Option für die Behandlung. Wir haben eine Reihe von Patienten mit schwerem Asthma, die nicht mit den jetzt verfügbaren Biologika behandelt werden können, aber die allerletzte Option bedeutet für mich, dass davor, bevor man mit einem Medikament mit schwerwiegenden Nebenwirkungen, das praktisch lebenslang gegeben werden muss, anfängt, man prüfen sollte, ob die Behandlung mit einer weniger toxischen Medikation wie die Anti-IL-5-Präparate möglich ist. Deshalb ist meines Erachtens orale Corticosteroid-Therapie, wenn – so steht es auch in den Leitlinien – sowohl in der deutschen, die mittlerweile publiziert worden ist, als auch in der GINA-Empfehlung: dass orale Corticosteroide als nachgeordnete Medikation gegeben werden sollten. Ich habe in der Literatur 2017 ein Paper gefunden von Waljee, immerhin im *British Medical Journal* publiziert – das ist sozusagen die Mutterpublikationsstelle für evidenzbasierte

Medizin –, das anhand einer Registerstudie beschreibt, dass selbst eine Behandlung mit oralen Corticosteroiden für weniger als zwei Wochen Nebenwirkungen hinterlässt. Also ich würde auch für zukünftige – es kommen noch andere Biologika – für den Gemeinsamen Bundesausschuss auch empfehlen, dass Corticosteroide wirklich als nachgeschaltete Therapie hinter den Biologika betrachtet werden.

Es kommt noch hinzu, dass der Vorteil der Reduktion der Cortison dosis – wie gesagt, es gibt eine Dosis-Wirkungs-Beziehung: je weniger, umso weniger Nebenwirkungen – in der ZONDA-Studie gar nicht als Vorteil, als erheblicher Vorteil, angesehen worden ist in den Betrachtungen. Es gibt noch verschiedene andere Gesichtspunkte, zum Beispiel: Biologika wirken ja nicht sofort, und speziell für Omalizumab sollte man ja nach Initiierung der Therapie vier Monate abwarten, bis man weiß, dass das geholfen hat. In einer aktuellen Situation ist das ja bei akuter Verschlechterung gar nicht indiziert, steht ja im Beipackzettel von Omalizumab, sodass das als zweckmäßige Vergleichstherapie für einen Patienten, der in einer doppelblinden Therapie läuft, als sozusagen Eskalation der Therapie praktisch nicht infrage kommt. Dann vielleicht noch viele andere Punkte, aber ich will nicht so viel reden.

Mein letzter Punkt wäre, das waren internationale Studien AstraZeneca kann sicherlich prüfen, wie hoch der Anteil der Tiotropium-behandelten Patienten in Deutschland war. Ich gehe davon aus, dass in Deutschland beinahe jeder Patient, der auf Stufe 4 nicht klarkommt und nicht kontrolliert ist, sozusagen automatisch Tiotropium bekommt. Dann stand irgendwo noch drin in der IQWiG-Bewertung, dass die Zusatzbehandlung mit Montelukast nicht zugelassen ist für das schwere Asthma, was ja in Deutschland richtig ist, international nicht, wie ich glaube. Da kann man nicht sagen, dass das Präparat das noch on top von Montelukast seine Wirksamkeit entfaltet, und deswegen keinen Zusatznutzen hat. Das ist eben ein noch höherer Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt hatten sich gemeldet Herr Professor Lommatzsch, Herr Professor Bergmann und Herr Dr. Geßner. – Herr Professor Lommatzsch.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI): Ich will zwei, drei Punkte aufgreifen, die auch vom IQWiG gebracht wurden. Das erste war: Warum haben nicht mehr Patienten Tiotropium gesehen bzw. bekommen in der Studie? Man muss wissen, dass es hier bei dem schweren eosinophilen Asthma um eine stark entzündliche Erkrankung geht; das heißt, bei diesen Patienten steht die Entzündung und die immer wiederkehrende Entzündung im Vordergrund. Dagegen ein Problem mit dem parasymphatischen Tonus, mit der reinen neuronalen Problematik der Atemwege, was wir ja mit dem Tiotropium angreifen, das hat eher eine Minderheit dieser Patienten, auch wenn sie eine Obstruktion haben; aber die Obstruktion der Atemwege ist eben nicht nur bedingt durch diesen parasymphatischen Tonus, sondern ganz stark auch bedingt durch die Entzündung. Die klinische Erfahrung lautet, dass viele Patienten, denen wir gemäß der Leitlinie ja immer auch Tiotropium anbieten, dass viele Patienten – aus meiner Sicht ist es die Mehrheit – nicht darüber berichten, dass sie davon profitieren in einem irgendwie relevanten Ausmaß. Dann gibt es noch Patienten, die davon Nebenwirkungen haben wie zum Beispiel trockener Mund, dann lehnen sie das generell ab. Das heißt, bei den Patienten, wo wir das lege artis als Therapieeskalation machen, ist es meine klinische Erfahrung, dass bei der Mehrheit der Patienten es überhaupt nicht relevant hilft. Deshalb entspricht die Menge an Patienten, die in diesen Studien Tiotropium gehabt haben, für mich der klinischen Realität, und ich würde nicht erwarten, dass mehr Patienten davon profitieren. Das ist die erste Aussage zum Tiotropium.

Zweitens. Zum oralen Steroid hat Dr. Kardos schon eine ganze Menge gesagt. Es fällt mir auf, dass das IQWiG hier eine Fehlbeurteilung durchgeführt hat, und zwar hat es die Voraussetzungen, die der G-BA ja fordert, irgendwie nicht gelesen. Ich wundere mich, dass sozusagen die Vorgaben des G-BA vom IQWiG hier nicht übernommen wurden. Der G-BA sagt nämlich eindeutig: OCS sollte nur kurzzeitig

unter der sogenannten Cushing-Schwelle gegeben werden. Die Cushing-Schwelle ist etwas sehr Diskutiertes, da hat Dr. Kardos sehr recht. Bisher hat man das immer als 7,5 Milligramm bezeichnet. Das heißt, der G-BA sagt, die zweckmäßige Vergleichstherapie ist OCS, kurzzeitig, unter 7,5 Milligramm. Wenn Sie jetzt die ZONDA-Studie anschauen: Da sind alle Patienten über 7,5 Milligramm. Das heißt, alle Patienten in der ZONDA-Studie sind in einem roten Bereich, den nicht einmal der G-BA akzeptiert. Das heißt, Sie können in diesem roten Bereich nicht fordern, das OCS noch weiter zu erhöhen. Das ist, glaube ich, ein Grundfehler, der hier in dieser IQWiG-Bewertung drin ist. Wir akzeptieren, dass das IQWiG Mitarbeiter hat, die noch nie einen Patienten mit schwerem Asthma gesehen haben; das akzeptieren wir, das geht auch nicht anders. Aber trotzdem ist es für mich sehr seltsam, dass das IQWiG diesen Grundwebfehler nicht erkannt hat. In der ZONDA-Studie gab es keinen einzigen Patienten, der gemäß den Vorgaben des G-BA und übrigens auch unseren ethischen Vorgaben weiter hätte gesteigert werden können. Da ging es nur um Reduktion, das war das Ziel der ZONDA-Studie. Und in der ZONDA-Studie konnte gezeigt werden, dass mehr als die Hälfte der Patienten unter die Cushing-Schwelle konnten. Das heißt, es gibt in der ZONDA-Studie einen klaren Zusatznutzen hinsichtlich der nebenwirkungsträchtigen Prednisolon-Therapie. Was nicht vergessen werden darf, ist, dass, obwohl die Patienten in der ZONDA-Studie deutlich weniger Prednisolon bekamen, hatten sie trotzdem eine bessere Wirksamkeit als das Prednisolon, das heißt, das hier getestete Biologikum ist nicht nur dem Prednisolon seitens der Nebenwirkungen deutlich überlegen, sondern auch seitens der Wirkung auch überlegen. Das heißt, gerade die ZONDA-Studie, finde ich, müsste vollständig vom IQWiG akzeptiert werden, weil es nämlich entsprechend der Vorgaben des G-BA handelt.

Das Dritte, was ich noch sagen will, ist zum Omalizumab. Das werden wir sicherlich noch einmal diskutieren. Patienten, die für Omalizumab infrage kommen, sind typischerweise Patienten mit einem allergischen Asthma seit der Kindheit und Jugend, die einen bestimmten IgE-Bereich haben und die bestimmte Allergien aufweisen. Die Patienten, die hier untersucht wurden, sind größtenteils eine andere Population. Das sind größtenteils Patienten, die eben nicht unbedingt Allergien haben als führendes Problem, die oft ein Asthma haben, was erst im späteren Lebensalter auftritt, ein sogenanntes Late-Onset-Asthma, ein Asthma, das durch eine massive Eosinophilie gekennzeichnet ist. Das heißt, die Populationen, die hier getestet wurden, sind Populationen, die größtenteils überhaupt nicht für Omalizumab infrage kommen. Das heißt, auch Omalizumab ist hier keine wirklich für die Mehrheit relevante Alternative. Das heißt, ich stelle fest, dass die Studien, die vorgelegt wurden, und zwar insbesondere die ZONDA-Studie, aus meiner Sicht die klinische Realität abbilden, und zweitens die geforderten Vergleichstherapien für diese Patienten nicht infrage kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lommatzsch. – Herr Professor Bergmann.

Herr Prof. Dr. Bergmann (DGP): Ich vertrete das Zentrum für schweres Asthma an der Charité und bin gebeten worden, für die DGP zu sprechen. Ich kann mich kurz fassen, weil meine beiden verehrten Kollegen das meiste dessen gesagt haben, was ich auf dem Herzen hatte. Ich kann es deshalb ganz kurz machen. Tiotropium: Wer von uns hier im Raum glaubt, dass Tiotropium besser sein könnte als ein inhalatives Steroid in hoher Dosis oder vielleicht gar ein orales Steroid? Der Vergleich, dass man denkt, dass man durch Zugabe von Tiotropium bei dieser Patientengruppe, die von erfahrenen Lungenärzten behandelt worden sind, noch einen Zusatz bekommen hätte, der ist außerordentlich gering, und ich schließe mich dem an: Tiotropium sehen wir oft, ohne dass es eine Wirkung hat in der Gruppe 5, und nicht jeder in der Gruppe 5 braucht es, weil die anderen Mittel diese Dinge abdecken.

Omalizumab: Meine Damen und Herren, Benralizumab ist nicht für das allergische Asthma gemacht. Die Anti-IL-5-Antikörper haben keine antiallergische Wirkung. Das ist noch nicht so beschrieben, aber

so ist es. Das heißt, wenn Sie ein Nebenasthma haben und bekommen Benralizumab, dann haben Sie in der Nase weiterhin ihre Symptome bei Milbenkontakt oder auch weiter asthmatische Symptome, wenn Sie stärkere Inhalation von Milbenallergenen haben. Deshalb sind diese beiden Therapien nicht vergleichbar und – du hast es eben gesagt – hier kam Omalizumab gar nicht in Betracht zur Anwendung.

OCS: Ich bitte Sie alle hier im Raum, einmal darüber nachzudenken, wer gerne mit oralen Steroiden beginnen möchte, oder, wenn er es schon hat, dass der Doktor sagt: Nehmen Sie einmal das Doppelte. Jeder Zweite in den bei uns ungefähr 350 Patienten mit schwerem Asthma, jeder Zweite hat bereits ein Diabetes. Er hat Diabetes mit all den Folgekosten. Ich glaube, dass die oralen Steroide eine solche Anzahl von unangenehmen Wirkungen, ja schlimmen Dingen in Deutschland anrichten, dass wir uns das hier gar nicht vorstellen können. Wir müssen alle vermeiden, orale Steroide zu geben, wenn wir eine Möglichkeit haben, diese in der Anwendung zu vermeiden, geschweige sie noch zu erhöhen. Ich bitte Sie, das zu verstehen und zu berücksichtigen. Ich fasse mich kurz, ich möchte damit enden. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bergmann. Jetzt habe ich noch Herrn Dr. Geßner, und dann habe ich Frau Bickel mit einer Frage. Herr Geßner, bitte.

Herr PD Dr. Geßner (Pneumologische Praxis, Leipzig): Ich würde gern zwei Aspekte aus dem Blick des Praxisalltags hereinbringen. Das eine ist, dass ich das bestätigen kann, was meine Vorredner gesagt haben, nämlich dass hinsichtlich des Tiotropiums eigentlich bei jedem Patienten ein Therapieversuch gemacht wird und dass vor allem dann, wenn keine Wirkung ist und eher Nebenwirkungen sind, wir diese Therapie beenden.

Der zweite wichtige Aspekt zu den oralen Steroiden ist der, dass diese wirklich im Praxisalltag wie dargestellt sehr problematisch sind. Wo ich eine Eskalation sehe, die eigentlich gemacht wurde, ist ja immer dann, wenn der Patient im Endeffekt eine Exazerbation hat. Und im Rahmen der Exazerbation gehen wir auch mit der Dosis entsprechend hoch, aber, wie schon gesagt, bei dieser hohen Ausgangsdosis in den Studien natürlich immer wieder eine Reduktion in der Exazerbation heraus vorgenommen wird, sodass man sagen muss auch mit Blick auf andere Indikationen wie Rheuma, dass, wie gesagt, eine höhere Dosis von Steroiden, über 7,5 aufgrund der Nebenwirkungen auch sehr problematisch ist.

Der dritte Aspekt, den ich anbringen möchte, ist der aus Sicht des Patienten: Wir haben gesehen, dass vor allem durch die Reduktion der Exazerbation, durch die Verbesserung der Lebensqualität bei diesen Patienten wir also Patienten haben, die im Endeffekt ständig in der Praxis und ständig krank sind, und dass diese Patienten unter dieser Therapie wieder nicht nur an Lebensqualität zugewonnen haben, sondern im Endeffekt auch die Arbeitsfähigkeit wieder haben. Es sind ja zum Teil junge Patienten, die wirklich wieder am Leben teilhaben können. Das ist, denke ich, ein ganz, ganz wichtiger Erfolg dieser Therapie. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Geßner. - Herr Richter noch.

Herr Dr. Richter (AstraZeneca): Ich glaube, es war noch jemand vor mir?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, ich habe noch eine Frage von Frau Bickel, aber ich nehme an, Sie gehen jetzt auf diesen Komplex ein.

Herr Dr. Richter (AstraZeneca): Ja, genau. Vielen Dank noch einmal. – Ich wollte noch auf ein, zwei Punkte, die vom IQWiG gefragt wurden, eingehen, die die Studien speziell betreffen. Vielleicht erst

einmal zu dem Punkt, inwieweit eine Dosisveränderung möglich war. Es ist so, dass dort der Arzt, wenn er eine Notwendigkeit gesehen hat, eine Dosisanpassung vorzunehmen, und den klinischen Zustand des Patienten beurteilt hat, diese auch vorgenommen wurde oder werden konnte. Ich gebe da ein Beispiel: Wenn Sie bei ZONDA schauen, die Steroidreduktionsstudie, da sind bei etwa 47 Prozent der Patienten in dem Vergleichsarm – also nicht der Benralizumab-Arm, sondern der Vergleichsarm – im Verlauf die oralen Steroide auch einmal erhöht worden, das war nach Protokoll möglich, wenn die Patienten nicht so klinisch stabil waren, dass es weiter reduziert werden konnte; aber das war nur bei etwa 20 Prozent der Patienten im Benralizumab-Arm möglich.

Dann noch eine Ergänzung zu dem Bereich SIROCCO und CALIMA, wo wir den entsprechenden Datenzuschnitt gemacht haben. Da ist es auch so, dass in der Metaanalyse, also beiden Studien zusammen, etwa 21 Prozent der Patienten eine Veränderung der Therapie erhalten haben im Verlauf der Studie. Ich glaube, es ist ganz wichtig, anzumerken, dass hier durchaus die Möglichkeit bestand, auch Therapie anzupassen, wenn dort eine medizinische Indikation von dem Arzt gesehen wurde.

Dann noch einmal speziell zu Ihrer Frage nach Nebenwirkungen: Ich glaube, nach den ganzen Bemerkungen zu systemischen Steroiden, was das für den Patienten potenziell in der Zukunft bedeutet, oder auch wenn schon weitere Erkrankungen bestehen; ich glaube, das ist ganz klar, dass das absolut vermieden werden sollte für einen Patienten, dort überhaupt Steroide einzusetzen. Aber Ihre konkrete Frage war noch nach den Komorbiditäten, inwieweit jetzt Begleiterkrankungen bestanden und auch spezifisch zwischen den Patienten, die schon OCS hatten in der Studie und vielleicht Patienten, die kein OCS hatten. Da muss man sagen, dass in beiden Fällen signifikante Komorbiditäten waren. Zum Beispiel bei den Patienten, die kein OCS hatten, Beispiel 6 Prozent Katarakt, 27 Prozent Hypertonie, 15 Prozent Osteoporose. Das Interessante ist, wenn Sie sich jetzt die Patienten betrachten, die schon OCS hatten, dann haben Sie noch höhere Nebenwirkungsraten, dann haben Sie so 8 Prozent Katarakt, 10 Prozent schon Diabetes, 20 Prozent Osteoporose. Ich glaube, das zeigt ganz klar, dass es auch Situationen gibt, wo Sie Steroide nicht einsetzen würden, bei Vorerkrankungen. Es gibt natürlich relative Kontraindikationen und absolute; ich glaube, die sind bekannt hier. Aber es zeigt auch noch einmal, dass Patienten, die wirklich schon länger bei uns sind – die Historie ist ja so ungefähr 15 Jahre Krankheitsgeschichte bei diesen Patienten – zeigen diese Daten noch einmal eindrucksvoll, was das eigentlich für Nebenwirkungen sind. Es sind auch kardiovaskuläre Erkrankungen, wie gesagt, und über 20 Prozent Osteoporose-Erkrankungen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Richter. – Jetzt Frau Bickel, dann Herr Vervölgyi.

Frau Dr. Bickel: Ich würde gerne noch einmal auf das zurückkommen, was die Kliniker gesagt haben. Ich hatte das, ich weiß nicht, möglicherweise als Widerspruch wahrgenommen, also die Rede von Ihnen, wie Sie den Stellenwert von Tiotropium dargestellt haben, das hörte sich so ein bisschen widersprüchlich an, was Sie sagten. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, haben Sie gesagt: Eigentlich wird jeder erst einmal mit Tiotropium behandelt. Sie sagten, bei diesem Patientengut des eosinophilen Asthma spielt das eigentlich gar nicht so eine Rolle, weil die nicht wirklich darauf ansprechen. Vielleicht könnten Sie noch einmal diesen Widerspruch aufklären. Und dann: Wann wird denn eigentlich das eosinophile Asthma diagnostiziert? Erst, wenn man das Gefühl hat, der ist jetzt in Stufe 5, oder bestimmt man das standardmäßig vorher? Dann habe ich eine weitere Frage: Können Sie mir sagen, wann Tiotropium in die Leitlinien gekommen ist? Das ist ja doch nicht so lange in den Leitlinien. Wissen Sie, wann das in die Leitlinien gekommen ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir mit Herrn Kardos und dann Herrn Lommatzsch an.

Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga): Schweres Asthma, gehen wir fünf Jahre zurück, ist ein solches Problem in der täglichen Medizin, dass der praktische Arzt alles probiert, was es auf dem Markt gibt. Es ist tatsächlich so, dass Tiotropium wahrscheinlich keine direkte anti-entzündliche Wirkung hat; es gibt einige Untersuchungen, die irgendwelche Wirksamkeit nachweisen. Tiotropium führt in jedem Falle zu einer kleinen Besserung der Lungenfunktion, und ich glaube, in dieser verzweifelten Situation bekommt jeder Tiotropium, und dieses Tiotropium wird, wenn es vertragen wird – es gibt einige Nebenwirkungen –, weitergeführt, selbst dann, wenn eigentlich der Patient davon keine subjektive Erleichterung hat. So war es bis vor einigen Jahren. Tiotropium wurde von Boehringer Ingelheim sozusagen für COPD geschaffen, und dann kam man darauf, dass die Bronchodilatation auch bei Asthma wirkt und ich schätze, etwa vor drei Jahren, also GINA, hat man aufgrund der entsprechenden Asthmastudien von Tiotropium dann die Empfehlung aufgenommen. Die deutsche Leitlinie und auch die nationale Versorgungsleitlinie sind nicht mehr aktuell gewesen. In der letzten Version – das ist vor sechs Monaten herausgekommen für Asthma – ist es das erste Mal, dass Tiotropium jetzt drinnen ist. Ich kann Ihnen versichern, dass schon vor zehn Jahren diese verzweifelten Patientenfälle, wo man wirklich dem Patienten nicht mehr helfen konnte, als dass man gesagt hat: „Dann nimm eben 20 Milligramm oder 30 Milligramm Cortison täglich.“ Ich habe solche Patienten, ich behandle heute solche Patienten, leider nicht mit Biologika, weil, die zwei, die ich habe, nicht geeignet für Biologikabehandlung sind. Selbstverständlich nehmen sie Tiotropium. Ich weiß nicht, wenn ich das absetzen würde, ob das Asthma sich wirklich noch weiter verschlechtern würde; also das dazu. Was war die zweite Frage?

Frau Dr. Bickel: Wann man die Eosinophilen bestimmt, ob man das von Anfang an macht, oder eigentlich, wann die Diagnose eosinophiles Asthma bestimmt wird, erst in Stufe 5 oder auch schon vorher.

Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga): Ja. Es ist so: Die Empfehlung heute lautet, bei jedem neu diagnostiziertem Asthmapatienten sollte einmal im Leben eine IgE-Bestimmung durchgeführt werden und eigentlich auch eine Bestimmung der Eosinophile, wobei eine einmalige Bestimmung nicht ausreicht, man sollte mindestens zweimal bestimmen. Wir wussten schon seit 100 Jahren, dass bei Asthma die Eosinophile erhöht sind, auch beim allergischen Asthma sind die in der Regel erhöht. Das Problem war in der praktischen Medizin mit der Bestimmung der Eosinophilen, dass es eigentlich an der Therapie nichts geändert hat, weil wir keine andere spezielle gegen Eosinophile gerichtete Therapieoption gehabt haben außer der systemischen und inhalativen Corticosteroide. Heute wissen wir, dass die inhalativen Corticosteroide auf die systemische Bildung von Eosinophilen im Knochenmark eine untergeordnete Rolle haben und diese Patienten – – Natürlich bestimmen wir die Eosinophile, weil wir glauben, wenn die Eosinophile hoch sind, dann wird man diesen Patienten helfen können.

Ein Wort noch zu der Anzahl der Eosinophilen, da ist auch so eine Dosis-Wirkungs-Beziehung und keine binäre Grenze unter 300 oder unter 150 und dann über 150 ist wunderbar wirksam. Die Bestimmung der Eosinophilen hängt auch von der oralen Corticosteroidtherapie ab. Viele dieser Patienten kriegen orale Corticosteroide, und man hat seine liebe Mühe, Eosinophile zu bestimmen unter oralen Corticosteroiden. Wir haben einige dieser Patienten stationär aufgenommen, weil wir uns nicht getraut haben, zu sagen: „Nimm jetzt drei Tage lang keine Corticosteroide.“ Wir haben Angst gehabt vor einem tödlichen Asthmaanfall. Dann haben wir gesehen, dass etwa nach 48 bis 72 Stunden die orale Cortisonwirkung abklingt und Sie sehen die Steroide; die sind nicht bei 150, sondern die sind in der Regel bei 600 und 400.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Lommatzsch, dann Herr Kannies.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI): Ich wollte noch einmal auf die Frage eingehen zum Tiotropium. Wie schon gesagt wurde: Es ist vor ungefähr drei Jahren zugelassen worden fürs schwere Asthma. In der Leitlinie ist es erst jetzt, letztes Jahr im Dezember verankert worden, dass es sozusagen eine Forderung ist, dass man das ausprobieren sollte. In der aktuellen, demnächst erscheinenden nationalen Versorgungsleitlinie wird das genauso drinstehen, dass man nämlich sagt: Bei jedem Patienten, der unter einer inhalativen Steroidtherapie und Betamimetikatherapie nicht ausreichend kontrolliert werden kann, sollte ein Therapieversuch mit dem Tiotropium erfolgen. Das ist also klar auch festgelegt. Das Problem ist – da sind wir uns alle einig, das war ja das, wo Sie jetzt sagten, da gibt es unterschiedliche Aussagen –: Wir sind alle der Meinung, dass es einen Therapieversuch geben sollte; unsere klinische Erfahrung sagt aber, dass bei der Mehrheit der Patienten dieser Versuch nicht fruchtet, und dass deshalb die meisten Patienten dann auch ohne das Tiotropium weiterlaufen, weil sie selber sagen nach drei oder sechs Monaten: Dieser Therapieversuch hat überhaupt nichts gebracht. Das heißt, ein Therapieversuch wird auch in den aktuellen Leitlinien seit kurzem empfohlen, aber wir wissen, dass er in der Mehrheit leider nicht fruchtet; da sind wir uns auch einig.

Die zweite Frage war die nach dem eosinophilen Asthma. Aus meiner Sicht ist es so, dass die meisten Patienten ja in die Praxis oder in die Hochschulambulanzen mit einem leichten Asthma kommen; das heißt bei Patienten mit einem leichten Asthma, da wird mit Basistherapie behandelt, inhalativer Basistherapie, und die sind fantastisch zu kontrollieren, zum Beispiel mit inhalativen Steroiden. Das heißt, bei vielen Patienten mit einem leichten Asthma ist für den klinisch tätigen Arzt eine weitere Phänotypisierung gar nicht zwingend notwendig, obwohl wir die uns aus wissenschaftlicher Sicht natürlich immer wünschen; aber für den Alltag ist es oft gar nicht notwendig, weil sie mit einer Basistherapie sehr gut zu therapieren sind. Dann aber, wenn der Patient eine inhalative Therapie hat aus einem höher dosierten inhalativen Steroid aus einem Betamimetikum, und er immer noch Beschwerden hat, ist das spätestens der Moment, wo der Facharzt anfangen muss zu phänotypisieren, und das ist spätestens auch der Moment, wo man nach den Eosinophilen gucken muss. In dem Augenblick fällt dann spätestens auf, dass ein Patient ein eosinophiles Asthma hat, will sagen, er hat also eine hoch dosierte inhalative Therapie und trotzdem viele Eosinophile, viele Exazerbationen, viele Beschwerden. Das heißt, das eosinophile Asthma fällt spätestens dann auf, wenn der Patient unter einer Standardtherapie nicht ausreichend kontrolliert wird. Jemand, der sozusagen ein leichtes Asthma hat, da kann es durchaus sein, dass das überhaupt nicht irgendwie ins Gewicht fällt, weil er sozusagen gut kontrollierbar ist.

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

Herr Dr. Kanniess (Gemeinschaftspraxis Reinfeld): Ich bin Hausarzt, ich sehe von daher auch das gesamte Spektrum der Medizin, von daher bin ich auch immer sehr interessiert an den Fachinformationen, die hier fallen. Zum Tiotropium. Das IQWiG hat schon völlig richtig eingeräumt, dass das noch gar nicht zugelassen war zum Zeitpunkt der Durchführung und Planung der Studie. Deswegen ist es natürlich auch mehr als schwierig, vom IQWiG zu fordern oder zu kritisieren, dass das Tiotropium in diesem Falle nicht eingesetzt worden ist. Es ist auch ethischen Gründen überhaupt nicht zulässig, ein nicht zugelassenes Medikament im Rahmen von klinischen Prüfungen als Zusatztherapie einzusetzen; das ist ein No-go, absolut.

Frage Tiotropium als Vergleichstherapie zu einem antiinflammatorischen Präparat: Das ist in der Tat Äpfel mit Birnen vergleichen. Wir versuchen immer in der Medizin, die Ursache zu behandeln; das wäre jetzt beim Asthma bronchiale tatsächlich die asthmatische Entzündung, die dem Ganzen zugrunde liegt, und nicht nur die Symptome, die sich aus dieser Entzündung entwickeln. Das würden wir tun mit dem Tiotropium, wenn wir rein die Symptome behandeln über die Bronchodilatation, aber es geht ja hauptsächlich darum, die Ursache zu behandeln, und das wäre die Entzündung. Das geht wiederum

entweder mit Corticosteroiden, entweder systemisch oder inhalativ, oder mit Antikörpertherapien. Aus dieser Entzündung entwickelt sich die Bronchoobstruktion, die Atemwegsverengung, und darüber über Jahrzehnte hinweg auch das sogenannte Remodelling, was wiederum bedeutet, dass die Atemwege sich tatsächlich dauerhaft umbilden und dauerhaft verändern, sodass man sie, die Atemwege, auch nicht mehr weitstellen kann, auch nicht mit inhalativen Bronchodilatoren. Kurzum wir müssen versuchen, die Ursache zu behandeln. Das geschieht mit inhalativen Steroiden, und wenn es sein muss, auch mit oralen Corticosteroiden. Aber zu fordern, in klinischen Prüfungen, oder überhaupt zu fordern, dass eine Eskalation mit oralen Corticosteroiden sinniger sei als eine weitgehend, eine deutlich nebenwirkungsärmere Therapie, ist schwierig, um das nett auszudrücken. Ich sehe da unweigerlich das ganze Spektrum dabei, ich sehe auch Patienten mit Rheuma, Patienten mit einem Rheuma, die mit oralen Steroiden behandelt worden sind über Jahrzehnte hinweg mit sämtlichen Folgeerkrankungen der Steroidtherapie: mit Hochdruck, mit Schlafapnoe, mit Übergewicht, mit Glaukomentwicklung, im höheren Lebensalter, also ich will jetzt keinem zu nahe treten -, ab meinem Alter, Mitte 50 aufwärts, mit Lendenwirbelkörperfrakturen usw. aufgrund einer Osteoporose, - alles sehr, sehr unerfreuliche Dinge, die wir tunlichst vermeiden sollten und tunlichst versuchen sollten zu umgehen. Deswegen müssen wir alles dafür tun, die Leitlinien der alten Lehrbücher für orale Cortisontherapie zu erfüllen, nämlich: so viel wie nötig, aber so wenig wie irgendwie möglich. Das heißt, eine Therapieeskalation mit oralen Steroiden sollten wir soweit zu vermeiden versuchen, wie es irgend möglich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Kannieß. – Jetzt Herr Vervölgyi bitte und dann Herr Mayer.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielleicht kurz zu Ihnen, Herr Kannieß. Ich kann Ihnen folgen, aber weil das Tiotropium noch nicht zugelassen war, kann man nicht fordern, dass die Patienten das bekommen haben sollen. Ist es nicht so, dass – zumindest ist das mein Verständnis davon – wir den Zusatznutzen im Rahmen des heutigen Versorgungskontextes bewerten wollen? Im heutigen Versorgungskontext haben wir vielleicht eine andere Situation als noch zu Beginn der Studie. Wenn man sagt, dass die Patienten heute fast ausschließlich Tiotropium bekommen oder fast alle Patienten Tiotropium bekommen, ist das natürlich eine andere Situation als zu Beginn der Studien. Das Gleiche gilt natürlich auch, als Sie gesagt haben: Man kann nicht fordern, dass man OCS, also eine sehr nebenwirkungsreiche Therapie, vorzieht einer Therapie mit weniger Nebenwirkungen, in dem Fall Benralizumab. -aber ist nicht das Ziel der Nutzenbewertung genau das: Wie ist der Zusatznutzen von Benralizumab im Vergleich zu einer Welt, in der es das Benralizumab halt noch gar nicht gibt? Da muss man natürlich fragen, was wären dann die Alternativen gewesen, wenn Benralizumab gar nicht zur Verfügung steht. Das ist das eine dazu.

Ich habe noch eine Anmerkung zu den Ausführungen, dass die Therapien in den Studien angepasst werden konnten. Die Ausführungen im Protokoll sind da sehr klar. Dann wundere ich mich doch: Haben die Studienärzte das Protokoll nicht befolgt, wenn sie dann die Anpassung vorgenommen haben? Weil: Denn da steht tatsächlich drin, dass die Anpassung dem Prüfer zu überlassen war für ICS und LABA; es steht explizit nicht da drin für OCS und Tiotropium.

Dann habe ich aber jetzt noch eine abschließende Frage, und zwar zum Studiendesign der Studie ZONDA, die ist ein paar Mal schon genannt worden. Vielleicht schildere ich einmal ganz kurz, was in der Studie gemacht worden ist. Die Patienten wurden zu Beginn auf eine möglichst niedrige wirksame OCS-Dosis eingestellt, was ja auch wünschenswert ist, weil man natürlich weiß, dass viele Nebenwirkungen auftreten können. Dann gab es erst einmal eine Plateauphase, das heißt, die Patienten wurden weiter beobachtet ohne weitere Anpassung, und dann gab es eine Randomisierung auf eine Eskalation

mit Benralizumab und auf eine eben Nicht-Eskalation mit Placebo. Dann wurde im Folgenden schrittweise das OCS weiter reduziert. Da frage ich mich: Ist das tatsächlich eine, weil Sie das gesagt haben, Herr Lommatzsch, dem Versorgungsalltag gemäß realistische Situation bei diesen Patienten? Die andere Frage: Sind dann solche Effekte, die man sieht, nicht einfach zu erwarten in so einer Situation, wo ich Patienten, die ich eigentlich nicht mehr eskaliere dann noch das OCS weiter entnehme? Erwarte ich dann nicht, dass die Patienten dann aus ihrer Asthmakontrolle rausgehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Richter als Erster, dann Herr Kardos.

Herr Dr. Richter (AstraZeneca): Vielen Dank für die zwei Punkte als Frage. Erst einmal zu dem Punkt „Protokoll nicht befolgt“. Es ist so: In ZONDA war sehr deutlich festgelegt im Protokoll, genau in dieser Reduktionsphase, die Sie gerade beschrieben haben, dass, wenn Patienten entsprechend nicht klinisch kontrolliert waren – das war bestimmt worden durch Lungenfunktionsdaten, nächtliches Erwachen; das sind Standardkriterien, das war aber schon sehr genau festgelegt für den Prüfarzt – Wenn die Patienten nicht klinisch stabil waren, dann wurde nicht die Dosis weiter reduziert, sondern es war erlaubt oder es war auch vorgeschrieben, dann einmal die Dosis wieder zu erhöhen. Und das ist nämlich bei etwa 50 Prozent, genau: bei 46,7 Prozent der Patienten passiert. Das heißt also ganz konkret, dass hier nicht nur eine Dosisanpassung erfolgt ist, sondern auch in dem ZONDA-Studiendesign gewährleistet wurde, dass bei Patienten jetzt nicht, ich sage einmal, so willkürlich Steroide reduziert wurden, dass Exazerbationen auftreten mussten, sondern es wurde schrittweise entweder in 5-Milligramm-Schritten oder 2,5, – das wäre auch eine Frage an die Experten, was klinische Praxis ist –, reduziert und geguckt: Sind die Patienten stabil? Dann wurde nur weiter reduziert. In den anderen Studien, bei SIROCCO und CALIMA, das ist korrekt, dort gab es keine Anweisung für den Prüfarzt, was er entsprechend dann erhöhen soll. Dennoch hatte er die Möglichkeit nach klinischem Ermessen zu erhöhen, und das ist auch passiert. Es sind Patienten auf orale Steroide erhöht worden in SIROCCO und CALIMA in unserem Datenzuschnitt. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. - Herr Kardos, Herr Lommatzsch.

Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga): Ganz kurz zu dem letzten Punkt. Wenn man auf Teufel komm raus den Ärzten nicht erlaubt hätte, bei Asthmaexazerbationen die Therapie anzupassen, eine solche Studie wäre niemals über irgendeine Ethikkommission in der westlichen Welt gegangen.

Die zweite Geschichte wäre, dass der Versuch einer Cortisonreduktion mit und ohne Benralizumab, Omalizumab und Mepolizumab, Reslizumab, alltägliche Praxis ist, und das ist in den Leitlinien drin: Man sollte bei stabilem Asthma – wir benutzen das Wort „deeskalieren“ in den Leitlinien – die Therapie deeskalieren. Wenn jemand orale Steroide bekommt, dann ist der allererste Punkt, dass man das deeskaliert. Die Praxis entspricht auch in etwa dem, was in den Studien gemacht wurde: Wenn jemand 50 Milligramm Cortison benötigt, dann kann man das ein bisschen kräftiger auf 25 Milligramm reduzieren, wenn jemand schon bei 10 oder 7,5 Milligramm angelangt ist, da reduzieren wir häufig milligrammweise, was auch längere Zeit in Anspruch nehmen kann. Wir haben hier über zweckmäßige Zusatztherapie gesprochen und Eskalation, und ich meine, die Patienten, die in die Studien aufgenommen worden sind, die durchschnittliche ICS-Dosis war unendlich hoch, ich glaube, 1.000, über 1.000 Mikrogramm Fluticason pro Tag; das ist die obere Dosisgrenze. Ganz wenige waren bei der unteren Grenze von 500, und das ist übrigens schon eine Dosis, die auch klare systemische Nebenwirkungen verursacht. Aber daraus sieht man bei diesem hohen ICS-Bedarf, wie verzweifelt die Behandlung dieser Patienten war und wie schlecht das Asthma kontrolliert war, wenn Sie selbst mit dieser Therapie nicht zurechtgekommen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Herr Lommatzsch, dann Herr Vervölgyi, Herr Mayer, Frau Grell, Frau Wenzel-Seifert.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI): Ich will noch einmal auf den Kollegen vom IQWiG antworten: Bei der ZONDA-Studie – das muss allen klar sein – war die unterste Grenze 7,5 Milligramm. Also unter 7,5 war niemand in der Studie; die waren alle 7,5 oder drüber. Das heißt, die sind alle in einem Bereich, den der G-BA gar nicht mehr akzeptiert. Das muss Ihnen klar sein. Das ist also eine Studie mit 100 Prozent Patienten, die nicht nur aus unserer klinischen Erfahrung, sondern auch aus Sicht der Vorgaben des G-BA reduziert werden müssen, ja? Da gibt es nicht die Idee „Die können wir erhöhen.“ Es geht nicht. Das heißt, die ganze Argumentationskette fällt hier leider völlig in sich zusammen. Das ist aber in dem ganzen Bericht komischerweise nicht erwähnt, dass wir bei der ZONDA-Studie nur im roten Bereich des G-BA sind.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Zwei Punkte. Das eine, weil Sie das gerade angedeutet hatten, Herr Kardos: Es geht mir natürlich nur um die Anpassung der Erhaltungstherapie. Es geht auf gar keinen Fall um Anpassung in Bezug auf die Exazerbationstherapie. Das ist klar. Dass das möglich ist, das war in allen Studien möglich. Ansonsten gebe ich Ihnen vollkommen recht, da würde ich mich auch wundern, was man mit einer solchen Studie durchführen kann.

Was die ZONDA-Studie angeht. Aber zu Beginn der Randomisierung waren ja alle Patienten schon individuell auf ihre niedrigstmögliche Dosis eingestellt. Dann wurde randomisiert und dann wurde noch schrittweise reduziert. Da frage ich mich – wahrscheinlich ist das für den Patienten auch gut so –: Ist dann das Kind, bezogen auf die Endpunkte, nämlich Asthmasymptomkontrolle, nicht eigentlich schon in den Brunnen gefallen? Wenn ich nämlich dadurch, dass ich Patienten, die ich nicht mehr weiter – –, wo ich auf der einen Seite eskaliere mit Benralizumab, auf der anderen Seite aber nichts mehr mache, sondern einfach nur noch weiter reduziere eigentlich erwarte, dass genau solche Effekte auftreten, wie sie in der Studie auch gesehen wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu Herr Richter, bitte. Ganz unaufgeregt.

Herr Dr. Richter (AstraZeneca): Noch einmal ein Hinweis zur ZONDA-Studie. Der Endpunkt – und das ist für Patienten eben extrem wichtig – war die Reduktion von oralen Steroiden. Wenn Sie so einen Endpunkt in der Studie haben, dann resultiert natürlich daraus auch das Studiendesign. Als die Patienten randomisiert wurden, mussten sie mindestens 7,5 Milligramm haben und sind dann langsam, wie beschrieben, weiter reduziert worden. Und noch einmal: Fast die Hälfte der Patienten im Vergleichsarm ist wieder hochgegangen in den Steroiden, in den systemischen Steroiden, ja? Weil sie dann eben nicht klinisch stabil waren und dann der Punkt erreicht wurde, wo man Sorge hatte, dass sie dann vielleicht eine Exazerbation bekommen, weil die Lungenfunktion schlechter geworden ist. Das war das Design der Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Bergmann, dann Herr Kannies, und dann machen wir weiter.

Herr Prof. Dr. Bergmann (DGP): Direkt zu dieser Frage. Da ist die eine Gruppe; beide haben ihre untere Grenze an OCS erreicht. Alle Patienten möchten aber noch weniger OCS nehmen, am liebsten nichts mehr. Jetzt haben Sie eine Substanz, von der Sie annehmen, unter dieser Substanz kann ich

OCS verringern. Und dann geben sie es der einen Gruppe und Sie sehen, dass diese eine Gruppe, die diese Substanz bekommt, reduzieren kann, die andere nicht. Wie sollte man das sonst machen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kardos. – Wir beantworten das jetzt noch und, dann sollten wir noch zu anderen Themenfeldern kommen; denn wir wollten ja gerade sehen, dass es eben eine Reduktion gibt, was an Herrn Vervölgyi adressiert ist, dass er sagt, in der Vergleichsgruppe hätte man möglicherweise etwas anderes geben können, weil ansonsten möglicherweise eine Verzerrung eintritt, indem man eben nur reduziert und in dem Bereich, in dem jetzt der neue Wirkstoff eingesetzt wird, dann eben add-on noch etwas gegeben wird. Aber das ist ja, sage ich einmal jetzt im Nachhinein, eine philosophische Betrachtung. Daraus müssen wir Schlussfolgerungen ziehen. Das Ziel, was wir sehen wollten, war, dass eben jedenfalls hier im Originalpräparate-Arm eine OCS-Reduktion eintritt und das sehen wir; das ist ganz klar. Die Frage ist nur – das ist die Diskussion, die wir jetzt führen, die können wir aber jetzt fachlich nicht führen –: Ist das jetzt manipulativ dadurch getriggert worden, dass man eben im Vergleichsarm reduziert hat und damit eben die Schere automatisch weiter auseinandergeht? Aber da können wir jetzt noch 24 Stunden darüber diskutieren; das bringt uns also an dieser Stelle, glaube ich, jetzt nicht weiter.

Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga): Genau diese Frage möchte ich ganz kurz beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann machen wir das so und dann der Herr Kanniess noch einmal und dann gehen wir einmal ein bisschen weiter.

Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga): Es war ja nicht eine willkürliche Reduktion auf Teufel komm heraus, sondern es wurde nur reduziert, wie im klinischen Alltag, wenn der Patient unter der gegebenen Dosis stabil war. Es gab Stabilitätskriterien, und das würde ich ohne Studie bei jedem Patienten so machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kanniess jetzt noch einmal.

Herr Dr. Kanniess (Gemeinschaftspraxis Reinfeld): Ja, ich denke auch – da gebe ich den anderen Vorrednern völlig recht – 7,5 Milligramm ist eine Menge. Das ist viel, viel zu viel. Wir sehen systemische Nebenwirkungen schon bei 1 oder 2 Milligramm im Bereich der Haut, im Bereich der Augen; das ist alles ausgeführt. Von daher muss man bei 7,5 am Tag, reduzieren, zwingend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt haben wir Herrn Mayer, Frau Grell, Frau Wenzel-Seifert, Frau Bickel.

Herr Dr. Mayer: Bevor ich auf meine ursprüngliche Frage komme, möchte ich noch etwas zu dem Letztgenannten ganz kurz erwähnen: Was sowohl Herr Hecken als auch der Herr Vervölgyi sagen wollten: Es gibt zwei Konstellationen. Entweder man nimmt die OCS-Reduktion so, wie sie ist, als Vorteil, klar, unter dem Fall, dass man sagt, der Vergleichsarm hätte nicht auch etwas anderes noch eskalieren können, gesetzt dem Fall, die waren ausgereizt, ist ein Vorteil bei der Reduktion in der effektiven Vermeidung von Nebenwirkungen da. Das andere, was dann der Herr Vervölgyi meinte, ist natürlich, parallel den Endpunkt der Asthmasymptomatik auch noch zu werten; das ist natürlich dann tricky, weil man einerseits die OCS-Reduktion ja praktisch initiiert hat. Sie haben gesagt, Herr Kanniess bzw. Herr Kardos, sie waren stabil, aber wenn sie dann Exazerbationen mehr kriegen, mag es ja trotzdem daran möglicherweise gelegen haben, dass sie das nebenwirkungsreiche OCS nicht mehr hatten. Natürlich haben wir die Nebenwirkungen nicht mehr gehabt, aber sie haben Exazerbationen gehabt. Also der Vorteil wäre schon da, unter der Voraussetzung, man hätte im Vergleichsarm nichts Besseres machen

können. Aber man kann nicht sowohl die mehr Exazerbationen im Vergleichsarm postulieren als auch die OCS-Reduktion im Vergleichsarm. Ich glaube, das meinte der Herr Vervölgyi vorher.

Meine Frage ursprünglich an Herrn Lommatzsch war: Ich möchte schon noch einmal eigentlich ein klares Statement haben. Wir haben eine aktualisierte oder eine aktuelle Leitlinie, die Tiotropium empfiehlt. Nicht zuletzt deswegen ist es auch vom G-BA als zVT nicht unter „ferner liefern“, sondern auch relativ prominent eingesetzt worden. Wenn Sie jetzt sagen, es bringe eh nichts, warum ist es dann eine Leitlinie? Da finde ich, man kann nicht A oder B haben.

(Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI): Das muss ich richtigstellen)

Entweder ist es in der Leitlinie drin, und dann ist es sachgerecht, oder es muss raus, weil es Kosten und Nebenwirkungen verursacht.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI): Das muss ich richtigstellen. Also, es ist so, dass wir in der Tat seit Dezember in der deutschen Leitlinie drin haben, dass dieses Tiotropium versucht werden sollte und dass es sozusagen ab Stufe 5 spätestens einmal versucht werden sollte. Wie gesagt, die nationale Versorgungsleitlinie wird dem auch so folgen, und es wird ähnlich formuliert werden, obwohl sie noch gar nicht publiziert ist. Aber beide Dokumente sind in dieser Klarheit auch erst jetzt, seit Dezember ist die eine Leitlinie raus und das andere kommt jetzt erst raus. Das Bewusstsein dafür, dass man diesen Therapieversuch machen sollte mit dem Tiotropium und das auch nur über Respimat – das ist ja dann auch noch einmal eingeschränkt –, das ist sozusagen jetzt erst in den Leitlinien aktuell so verankert worden. Es ist schon seit längerem eine Zulassung da, seit ungefähr drei Jahren, aber diese klare Ansage der Leitlinien: „Man sollte es versuchen.“ ist jetzt erst so klar verankert.

So, und jetzt zu der zweiten Frage. Es handelt sich hier nicht um ein wirkungsloses Präparat, sonst würden wir das überhaupt nicht aufschreiben in der Leitlinie. Es ist durchaus wirksam. Das Problem ist bloß, dass wir sehen, dass es, obwohl wir es einsetzen, bei der Mehrheit der Patienten nicht eine durchschlagende Wirkung hat. Trotzdem wird aber empfohlen, dass man einen Therapieversuch macht, obwohl wir wissen, dass es nicht bei der Mehrheit ein durchschlagender Erfolg ist, und zwar auch unter dem Aspekt der Kosten. Das ist übrigens auch bei der GINA-Leitlinie. Wenn Sie die GINA-Leitlinie lesen zum Tiotropium, darin steht „because of its much lower costs“ - steht da drin - „we should try to give Tiotropium before giving biologics, because of its much lower costs.“ Das heißt, bevor wir eine teure Therapie einsetzen wie Biologika, sollen andere Therapieoptionen, die zumindest bei einer Minderheit helfen können, einmal ausprobiert werden. Und deshalb ist es völlig konsistent, was die Leitlinie sagt und was die Realität macht. Also ich sehe da keinen Widerspruch.

Herr Dr. Mayer: Das war mir nur vorher ein bisschen missverständlich ausgedrückt worden. Es ist nach wie vor - - Es soll ausprobiert werden,

(Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI): Und es ist auch bei einer Minderheit wirksam!)

und dann ist letztendlich nur die Frage, inwieweit der Versorgungskontext sozusagen aktuell sticht oder nicht sticht im Vergleich zur Studienzeit.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI): wie gesagt, ein wichtiges Argument, und ich finde, das Argument ist auch klar: Das ist das Kostenargument. Es ist einfach viel billiger, auch erst einmal Tiotropium einzusetzen als Biologika. Das ist auch eine Frage der Kosten, dass man sagt: Wir testen erst einmal alles aus, was auch weniger finanziell aufwändig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dazu jetzt Herr Richter und Herr Geßner, dann geht es weiter mit Frau Grell, Frau Wenzel-Seifert, Frau Bickel; dann müssen wir auch irgendwann einmal an die nächsten denken, die vor der Haustür stehen.

Herr Dr. Richter (AstraZeneca): Zwei Punkte noch von meiner Seite. Das eine zu dem Therapieversuch noch einmal adressieren: Das ist ja jetzt erst in die Leitlinien gekommen und ich wollte noch einmal darauf hinweisen, dass die Patienten in unseren Studien etwa 15 Jahre Krankheitsgeschichte hatten, und wir gehen natürlich in der Dokumentation notwendigerweise ein Jahr zurück, das heißt, da sind sicherlich auch Patienten dabei, die durchaus einmal Spiriva ausprobiert haben, wo es aber nicht wirksam war und längst abgesetzt ist.

Noch vielleicht ein Punkt zu ZONDA, weil wir das sehr viel diskutiert haben, mehr unter dem Aspekt der Steroidreduktion. Ich wollte hier noch einmal betonen, dass in ZONDA – – Erst einmal ist es natürlich eine randomisierte Studie, die Ausgangsbedingungen waren gleich, und neben der erheblichen Reduktion bei über 50 Prozent bis auf null der Steroide ist die Exazerbationsrate um 71 Prozent gesenkt worden für die Patienten in der Gruppe mit Benralizumab. Das heißt, es ist nicht nur so, dass Sie die Begleittherapie verändern und das Risiko von Nebenwirkungen vermindern, unter dieser Reduktion haben Sie eine Verminderung von 71 Prozent der Exazerbationsrate, und ich glaube, das ist doch sehr, sehr relevant. Das war noch einmal zu dem Punkt Nutzen für die Patienten, Symptome, dass man auch den Exazerbationsendpunkt dort mit berücksichtigen sollte. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt noch einmal Herr Geßner.

Herr PD Dr. Geßner (Pneumologische Praxis, Leipzig): Ich will nur ganz kurz zu dem Thema Tiotropium Folgendes sagen: Es ist wirklich so im Praxisalltag, nicht erst, seitdem die Leitlinie geändert wurde, dass wir für die Patienten einen Therapieversuch unternommen haben und dass einfach dort, wo wirklich kein Zusatznutzen aus unserer Sicht für die Patienten ist, sprich: also auch das Entzündungsgeschehen nicht besser geworden ist, wir die Therapie, wenn Nebenwirkungen waren, aufgrund des fehlenden Effektes beendet haben. Das ist sicher damit zu erklären, dass, wie schon gesagt, der Ansatz der Therapie ein bronchialerweiternder ist und nicht wirklich primär ein anti-entzündlicher.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Geßner. – Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Grell: Professor Lommatzsch, Sie hatten ja gesagt, dass in 2014, und zwar im September 2014, Tiotropium zugelassen worden ist für das Asthma. Sie haben im Dezember 2014 im *Deutschen Ärzteblatt* die Zulassungsstudien beschrieben und LAMA als naheliegend betrachtet. Welche Studien sind denn nach 2014 publiziert worden, die zeigen, dass der Effekt doch viel kleiner ist, als Sie damals beschrieben haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lommatzsch.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI): Man kann nicht sagen, dass der Effekt kleiner ist, sondern es ist eher so, dass es Patienten gibt, die darauf ansprechen, und Patienten, die darauf nicht ansprechen. Patienten, die auf ein Tiotropium ansprechen, bei denen ist der Effekt nicht klein, für die ist der Effekt sehr erheblich. Es ist bloß nicht die große Mehrheit, die darauf anspricht. Es ist ein logischer Schritt – und das habe ich in all diesen Publikationen auch immer geschrieben –, bei Patienten mit schwerem Asthma, die meistens eine Atemwegsobstruktion chronischer Natur haben, die meisten haben eine eingeschränkte Lungenfunktion, haben eine Atemwegsobstruktion, was ja beim Asthma nicht generell der Fall ist: Viele Patienten mit einem leichten Asthma haben keine Atemwegsobstruktion, wenn sie

zum Arzt gehen, das heißt, Patienten mit einem schweren Asthma haben oft eine Atemwegsobstruktion, und deshalb ist es total logisch, dass man dieses Therapieprinzip den Patienten anbietet. Die Studienlage hat das ja auch gezeigt, dass man in der Menge, wenn man das sozusagen mittelt über die gesamte Gruppe, dass es einen Effekt gibt; das ist in den Studien gezeigt worden. Was sich in der klinischen Realität aber immer mehr zeigt – seit Jahren können wir das eben auch wirklich einsetzen *lege artis* –, dass eben eine größere Population an Patienten keinen Benefit für sich beschreibt. Das heißt, das, was wir sagen „müsste ihm doch helfen“, eine weitere Erweiterung der Atemwege, ist für viele Patienten nicht der entscheidende Benefit, sondern diese anti-entzündliche Therapie, die ist der entscheidende Benefit. Es gibt aber sehr wohl – deswegen widerspricht sich das nicht – einige Patienten bei uns in der Praxis, die sagen: Seit der Zunahme vom Tiotropium geht es mir deutlich besser; ich möchte dieses Medikament nehmen. Deshalb würde ich sagen, es ist ein logisches Therapieprinzip und es ist auch logisch, dass wir es jedem anbieten. Aber die Erfahrung der letzten Jahre zeigt eben, dass dieses logische Therapieprinzip bei vielen Patienten nicht fruchtet ausreichend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung Herr Kardos, dann Herr Richter, dann geht es weiter

Herr Prof. Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga): Ich glaube, wir müssen ganz klar sehen, dass die Therapiestufen 4 und 5 in den Leitlinien nicht auf das eosinophile Asthma, wo die IL-5-Antikörper überhaupt wirksam sind, abgestimmt sind. Da ist neutrophiles Asthma noch dabei, da sind Asthma, die muskulär, also pauci inflammatorische Asthma dabei. In diesen Fällen haben wir ja gar keine andere Therapiewahl auf Stufe 4 und 5 als Tiotropium, was immer ein kleines bisschen Bronchialdilatation bringt. Wofür wir sprechen jetzt, ist, dass eosinophiles Asthma einen Teil der Stufen 4 und 5 darstellt. Der andere Teil, da gilt das nicht, da haben wir bis heute nichts Besseres als Zusatz wie Tiotropium.

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

Herr Dr. Richter (AstraZeneca): Noch einmal speziell zu dem Punkt Tiotropium wollte ich ergänzen: Soweit mir bekannt ist, sind zu Tiotropium keine Studien durchgeführt worden in diesem Schweregrad von Patienten, mit Sicherheit keine Studien auf dem hohen Hintergrund der Therapie mit oralen Steroiden. Das Programm, da gab es unterschiedliche Effekte, aber im Mittel war auf Gruppenlevel der Effekt der Exazerbationsratenreduktion nur ungefähr so bei 20 Prozent, vielleicht war er auch einen Tick höher. Wenn Sie schon eine viel niedrigere Basisexazerbationsrate, die vielleicht nur bei 1 oder 1,2 liegt, dann haben Sie da diesen Effekt. Ich glaube, das zeigt noch einmal sehr deutlich, dass das gar nicht vergleichbar ist, nicht nur vom Wirkmechanismus, sondern auch vom Effekt her. – Danke.

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

Frau Wenzel-Seifert: Sie haben damit schon meine Frage zur Hälfte beantwortet. Ich hätte nämlich ganz gern gewusst, welche Aussicht man hat oder wie weit das durch Studien überhaupt gezeigt worden ist, dass Tiotropium an sich zur Einsparung von OCS beitragen kann. Das wäre ja in der ZONDA-Studie auch eine interessante Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Richter, Sie müssen. Der Herr Kardos hat ausnahmsweise einmal nicht gezappelt, jetzt müssen Sie.

Herr Dr. Richter (AstraZeneca): Ich habe nur einen Moment gezögert, weil es, soweit mir bekannt ist, diese Studien nicht gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lommatzsch macht es.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI): Natürlich nicht. Aber die Zulassung von Spiriva also vom Tiotropium-Respimat lief mit Patienten, die eine Prednisolon-pflichtige Exazerbation haben mussten; das war die Voraussetzung. Es waren also Patienten mit einem nicht gut kontrollierten Asthma unter der bisherigen inhalativen Therapie, bei denen in den letzten zwölf Monaten eine Exazerbation aufgetreten war, die einmal Prednisolon-pflichtig war; das war das Einschlusskriterium für die Zulassungsstudie von Tiotropium. Die Studien haben gezeigt, dass, wenn Sie dann Tiotropium hinzufügen, diese Exazerbationsrate gesenkt werden konnte und die Patienten hatten weniger Symptome. Das heißt, das ist die Population, für die das zugelassen wurde.

Jetzt will ich noch einmal kurz sensibilisieren: Der Patient mit dem eosinophilen Asthma und das bezieht sich auch noch einmal auf die Kollegin, die Antwort, ein Patient, der ein eosinophiles schweres Asthma hat, der kommt zu Ihnen alle vier, sechs Wochen mit einer akuten Verschlechterung. Das ist sozusagen eine zyklische Erkrankung. Sie haben eine akute Exazerbation, geben Prednisolon rauf, es geht ihm wunderbar für eine kurze Zeit, dann geht es ihm wieder schlechter, nach vier bis sechs Wochen geht es schon wieder los mit der Inflammation, dann hat er wieder eine Exazerbation; es geht rauf und runter, rauf und runter. Es ist ein ständiges, zyklisches entzündliches Geschehen. Dagegen das Tiotropium: Ist zugelassen worden, eben, wie gesagt, für die Patienten, die symptomatisch sind - die hatten eine Exazerbation, waren aber nicht diese massiven Viel-Exazerbierer und es waren eben auch größtenteils nicht diese typischen eosinophilen Asthmatiker, die eben dann auf dieses Tiotropium nicht so ansprechen, wie wir uns das wünschen würden.

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

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Das heißt, der Nachweis in den Studien für die Wirksamkeit von Tiotropium ist an Patienten erbracht worden, die keine OCS-Dauertherapie hatten?

(Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI): Größtenteils!)

– Für Patienten, die eine Dauertherapie hatten, gibt es keinen Nachweis, jedenfalls nicht aus Studien?

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI): Es gibt zumindest meines Wissens keine größeren Tiotropium-Studien bei Patienten mit einer OCS-Dauertherapie; das ist mir nicht bekannt, sondern das sind Patienten, die sozusagen eine inhalative Therapie haben, und zwar aus einem inhalativen Steroid und einem Betamimetikum und darunter nicht ausreichend kontrolliert sind, und dann hat man als dritte Stufe das LAMA dazugesetzt und das war total logisch und richtig. Jetzt haben wir hier Patienten, die sehr oft orale Steroide brauchen, entweder in ständigen Steroidstößen oder in einer Steroid-Dauertherapie, und für diese Population ist das Tiotropium gar nicht getestet und zugelassen worden besser gesagt, zugelassen ist es dafür, aber es ist dafür nicht in Studien getestet worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Dr. Bickel: Ich habe noch eine Frage. Nach meinem Kenntnisstand – aber das ist wahrscheinlich auch falsch; vielleicht habe ich Sie auch eben falsch verstanden – wird das in Stufe 4 der GINA-Leitlinie empfohlen. Ich hatte eben verstanden, dass es 5 ist.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI): In 4 ist es eine Option, in 5, sagen wir, sollte es zwingend einmal probiert werden. Also es steht, wenn Sie in die Stufenschemata sehen, dann sehen Sie es bei 4 als alternative und bei 5 ist es sozusagen first Option. Das heißt, im Stadium 4 sollten Sie es einmal überlegen und in Stadium 5 sollten Sie es spätestens einmal ausprobiert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? Keine mehr. Dann, Frau Büchner, fassen Sie das einmal kurz zusammen,

(Heiterkeit)

was uns jetzt hier so erklärt worden ist. – Herzlichen Glückwunsch.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Ich glaube, abschließend lässt sich feststellen, dass die zVT adäquat abgebildet wurde in den eingereichten Studien. Ich wollte eigentlich noch einmal einen anderen Punkt machen, und zwar: Wir haben ganz viel jetzt über zVT gesprochen, wir haben über Tiotropium-Studien gesprochen, aber was man neben der OCS-Reduktion ja auch sehr deutlich sieht bei Benralizumab, ist, dass tatsächlich schwere Asthma-Exazerbationen deutlich gesenkt werden können; in ZONDA sind das über 70 Prozent Risikoreduktion oder Reduktion in der Exazerbationsrate. Und noch einmal unterstreichend: dass wir bei der OCS-Reduktion bei den Patienten, die auf 100 Prozent reduziert werden konnten, jeder Zweite tatsächlich auch vollständig die OCS-Therapie beenden konnte. Ich glaube, das muss man bei aller formaler Diskussion um die zVT auch im Hinterkopf behalten, dass das eine sehr effektive Substanz ist für Patienten, die tatsächlich in der Eskalation ganz am Ende angekommen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Büchner. Wobei das jetzt keine formale Diskussion über die zVT war, sondern es um die Frage ging: Ist, sage ich einmal, der Behandlungsalltag so, wie Sie es jetzt in der Studie durchgeführt haben, adäquat abgebildet oder nicht? Unter einer formalen Diskussion verstehe ich etwas anderes; insofern war das schon genau den Kern der ganzen Veranstaltung berührend, weil sich daraus natürlich eine ganze Reihe von Folgerungen ableiten lassen. Herzlichen Dank für diese Anhörung, und dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir können diese Anhörung an der Stelle beenden, es war spannend.

Schluss der Anhörung: 15:26