

IQWiG-Berichte - Jahr: 2007 Nr. 20

**Fixe Kombinationen aus
Kortikosteroiden und lang
wirksamen Beta-2 Rezeptor-
agonisten zur inhalativen
Anwendung bei Patienten mit
Asthma bronchiale**

Abschlussbericht

Auftrag A05-13
Version 1.0
Stand: 30.03.2007

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale

Die Nutzenbewertung berücksichtigte die zum Projektbeginn (7/2005) in Deutschland zugelassenen Fixkombinationen mit ihrer zu diesem Zeitpunkt gültigen Zulassung. Die im Juli 2006 zugelassene Fixkombination Beclometasondipropionat/Formoterol wurde nicht in die Bewertung mit einbezogen. Auch die Zulassungserweiterung für die fixe Kombination aus Budesonid und Formoterol als Bedarfstherapie (Dezember 2006) ist in die vorliegende Bewertung nicht eingegangen. Die Neuzulassungen bzw. Zulassungserweiterungen sind Gegenstand eines Folgeauftrags (A07-01).

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.02.2005 (Dieser Abschlussbericht wurde vor dem in Kraft treten des GKV-WSG am 01.04.2007 erstellt, abgeschlossen und dem Gemeinsamen Bundesausschuss zugeleitet.)

Interne Auftragsnummer:

A05-13

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN:

1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch - Fünftes Buch - Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offen zu legen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Weitere Angaben hierzu finden sich in Anhang H dieses Berichts.

Externe Sachverständige:

1. An der Berichterstellung unmittelbar beteiligt:

- Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Institut für Sozialmedizin
 - Dr. med. Carmen Bartel (bis 15.6.2006)
 - Tatjana Burkhardt-Hammer, MPH
 - Dr. med. Dagmar Lühmann
 - Dr. hum biol. Cathleen Muche-Borowski, MPH
 - Prof. Dr. med. Torsten Schäfer

2. Externes Review des Vorberichts:

- Prof. Dr. med. Dieter Köhler
Abteilung für Pneumologie, Beatmungs- und Schlafmedizin
Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft
- Priv. Doz. Dr. med. Bernd Richter
Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group
Medizinische Einrichtungen der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Der vorliegende Abschlussbericht soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale. Abschlussbericht A05-13. Köln: IQWiG; 2007.

KURZFASSUNG

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss erteilte dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen den Auftrag, eine Nutzenbewertung der fixen Kombinationen aus Kortikosteroiden (ICS) und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten (LABA) zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale im Rahmen der zum Projektbeginn (07/2005) bestehenden Zulassung in Deutschland durchzuführen.

Fragestellung

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung waren daher

- die vergleichende Nutzenbewertung der fixen inhalativen Kombination von Budesonid und Formoterol und der variablen inhalativen Kombination von Budesonid und Formoterol hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei Patienten mit Asthma bronchiale
- die vergleichende Nutzenbewertung der fixen inhalativen Kombination von Fluticason und Salmeterol und der variablen inhalativen Kombination von Fluticason und Salmeterol hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei Patienten mit Asthma bronchiale
- die direkte vergleichende Nutzenbewertung der fixen inhalativen Kombinationen von Budesonid und Formoterol bzw. Fluticason und Salmeterol untereinander.

Die Nutzenbewertung beruht auf der Gegenüberstellung und Abwägung von erwünschten und unerwünschten Effekten der jeweiligen Substanzen (Nutzen-Schaden-Abwägung).

Die Nutzenbewertung berücksichtigte die zum Projektbeginn (7/2005) in Deutschland zugelassenen Fixkombinationen mit ihrer zu diesem Zeitpunkt gültigen Zulassung. Die im Juli 2006 zugelassene Fixkombination Beclometasondipropionat/Formoterol wurde nicht in die Bewertung mit einbezogen. Auch die Zulassungserweiterung für die fixe Kombination aus Budesonid und Formoterol als Bedarfstherapie (Dezember 2006) ist in die vorliegende Bewertung nicht eingegangen. Diese Neuzulassung bzw. Zulassungserweiterung werden in einem Folgeprojekt bearbeitet. Anschließend werden die Bewertungen zusammengeführt.

Methoden

Die systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken Medline (1966 bis Juli 2006), EMBASE (1980 bis Juli 2006) und CENTRAL (Juli 2006) durchgeführt. Darüber hinaus wurden Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte), Studienregister und öffentlich zugängliche

Zulassungsunterlagen durchsucht. Weiterhin wurden bei den Herstellern der in Deutschland zugelassenen Präparate Informationen zu veröffentlichten und unveröffentlichten Studien angefragt. Schließlich wurde im Januar/Februar 2007 im Rahmen eines Stellungnahmeverfahrens zu einer Vorversion des Berichts (Vorbericht) nach weiteren themenrelevanten Studien gefragt.

Eingeschlossen wurden randomisierte, kontrollierte Studien, die die inhalative fixe Kombination von Formoterol und Budesonid (Form/Bud) bzw. von Salmeterol und Fluticason (Salm/Flu) mit den freien Kombinationen der jeweiligen Einzelsubstanzen (Form+Bud bzw. Salm+Flu) bei Patienten mit Asthma bronchiale verglichen (Mindeststudiendauer 12 Wochen). Ebenfalls eingeschlossen wurden randomisierte, kontrollierte Studien, die die beiden Fixkombinationen im direkten Vergleich untersuchten.

Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt.

Nach einer Bewertung der Studienqualität wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien nach Therapiezielen und Zielgrößen geordnet gegenübergestellt und beschrieben. Meta-Analysen der Daten wurden aufgrund der heterogenen Studiendesigns nicht durchgeführt.

Die vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG, der Vorbericht, wurde im Internet veröffentlicht und zur Stellungnahme freigegeben.

Ergebnisse

Die Literaturrecherche ergab 11 Studien für die Bewertung der Fixkombinationen aus ICS und LABA (davon 1 mit Kindern). Vier Studien verglichen die fixen und freien Kombinationen von Formoterol und Budesonid, 4 die von Salmeterol und Fluticason (1 mit Kindern). Der direkte Vergleich der Fixkombinationen wurde in 3 Studien vorgenommen. Von den eingeschlossenen Studien wiesen 6 keine Mängel, 1 leichte Mängel und 4 grobe Mängel bezüglich der Studien- und Publikationsqualität auf.

In allen Studien zum Vergleich der fixen und freien Kombination von ICS und LABA wurden die Wirkstoffe in identischen Inhalationssystemen verabreicht (Turbohaler[®] für Formoterol und Budesonid, Diskus[®] für Salmeterol und Fluticason). Studien, in denen verschiedene Inhalationssysteme in den Vergleichsgruppen eingesetzt wurden, wurden nicht identifiziert. In allen Studien zum Vergleich der Fixkombinationen untereinander wurde Formoterol/Budesonid im Turbohaler[®] und Salmeterol/Fluticason im Diskus[®] gegeben.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, die in den eingeschlossenen Studien erhoben wurden.

Tabelle 1: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien

	Asthma-Symptomatik	Asthma-Exazerbationen	Krankenhausaufnahmen, ambulante Konsultationen	Unerwünschte Ereignisse	Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Aktivität	Therapiezufriedenheit
Form/Bud versus Form+Bud						
Jenkins 2006	•	•		•		
Zetterström 2001	•	•		•		
Rosenhall 2002	(•) ^b	•		•	•	
Rosenhall 2003a+b ^a	(•) ^b	•	•	•	•	
Salm/Flu versus Salm+Flu						
Aubier 1999	•		•	•	•	•
Bateman 1998	•			•		
Chapman 1999	•			•		
van den Berg 2000	•			•		
Form/Bud versus Salm/Flu						
Aalbers 2004	•	•		•		
SAM40040 2004	•	•	•	•		
SAM40048 2003	•			•		
a: Bei den Publikationen Rosenhall 2003a+b handelt es sich um die sechsmonatige Fortführung der schwedischen Studienzentren der Studie von Rosenhall 2002						
b: keine direkte Erhebung der Asthma-Symptomatik, sondern Erhebung des Gebrauchs von Bedarfsmedikation bzw. des ACQ (Asthma Control Questionnaires); diese Daten wurden nur ergänzend beschrieben						

Daten, die eine Beurteilung des Therapieziels „Erhalt und Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit“ zulassen, wurden in den Studien nicht erhoben. Keine der eingeschlossenen Studien war hinsichtlich des Designs und der Studiendauer darauf ausgerichtet, den Effekt der untersuchten Präparate auf Asthma-bedingte Letalität oder Gesamtmortalität zu untersuchen. Für den Nutzen der LABA/ICS-Fixkombinationen bezüglich dieser Parameter liegen deshalb keine Belege vor.

Formoterol/Budesonid versus Formoterol+Budesonid

Asthma-Symptomatik

Eine direkte Erhebung der Asthma-Symptomatik erfolgte in den Studien von Jenkins 2006 und Zetterström 2001. In diesen Studien kam es in beiden Behandlungsgruppen zu einer Verbesserung der Asthma-Symptomatik. Bei Jenkins 2006 nahm der Anteil der symptomfreien Tage während der Behandlung mit Form/Bud bzw. Form+Bud im Vergleich zur Vormedikation um 31 % bzw. 32 % zu. Bei Zetterström 2001 stieg der Anteil symptomfreier Tage unter Form/Bud um 25 % und unter Form+Bud um 22 %, der Anteil der

Nächte mit Asthma-bedingtem Erwachen sank um 8 % (Form/Bud) bzw. um 6 % (Form+Bud, jeweils im Vergleich zur Behandlung mit Vormedikation).

In der Studie von Rosenhall 2002 wurde die Asthma-Symptomatik mit Hilfe des Asthma Control Questionnaire (ACQ) erhoben. Der ACQ-Score, in den neben der Asthma-Symptomatik (5 Items) auch der Gebrauch von Bedarfsmedikation (1 Item) sowie die Lungenfunktion (1 Item) einfließen, zeigte bei Behandlung mit der Fixkombination als auch unter der freien Kombination von Formoterol und Budesonid eine Verbesserung von etwa 0,5 Punkten an (Skalenspannweite: 0-6).

Zusammenfassend können die Studienergebnisse als Hinweis darauf gewertet werden, dass die Reduktion der Asthma-Symptomatik unter der fixen und der freien Kombination vergleichbar ist.

Asthma-Exazerbationen

Bei Jenkins 2006 berichtete ein größerer Teil der Patienten unter der freien Kombination von Formoterol und Budesonid (51 %) eine leichte Exazerbation als unter der Fixkombination (45 %). Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. Bei Zetterström 2001 war der Anteil von Patienten mit leichten Exazerbationen in beiden Gruppen gleich (etwa 40 %).

Der Anteil von Patienten mit schweren Exazerbationen war bei Zetterström 2001 unter Form+Bud geringfügig höher (9,6 %) als unter Form/Bud (6,5 %), der Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz. Bei Rosenhall 2002 war der Anteil von Patienten mit schweren Exazerbationen in den Behandlungsgruppen vergleichbar (Form/Bud: 15 %; Form+Bud: 14 %).

Aus den Studien gibt es damit keinen Beleg für unterschiedliche Exazerbationsraten unter Behandlung mit fixer oder freier Kombination von Formoterol und Budesonid.

Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen

In der Studie von Rosenhall 2003a+b zeigte sich in der Gruppe der mit der freien Medikamentenkombination behandelten Patienten ein höherer mittlerer Wert von Besuchen der Notaufnahme (0,34 Besuche/Patient/12 Monate) und Arztbesuchen (0,42 Besuche/Patient/12 Monate) als in der Gruppe, die die fixe Kombination erhalten hatte (0,10 bzw. 0,27 Besuche/Patient/12 Monate). Die Raten, die als mittlere Anzahl von Anlässen pro Person in 12 Monaten ausgedrückt wurden, lagen allerdings in beiden Gruppen sehr niedrig (<1 Anlass pro Person pro 12 Monate). Die Relevanz der beobachteten Unterschiede ist unklar, auf statistische Signifikanz wurde nicht getestet. Die Ergebnisse können nicht als Beleg für einen Unterschied zwischen fixen und freien Kombination von Formoterol und Budesonid gewertet werden.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

In den 4 betrachteten Studien gab es keine Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit und Art der unerwünschten Ereignisse zwischen den Darreichungsformen Form/Bud und Form+Bud.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In beiden Behandlungsgruppen wurde ein Anstieg des Gesamt-Scores des krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebogens MiniAQLQ um etwa 0,5 Punkte beschrieben (Skalenspannweite 0-7). Auch die Verbesserungen der Scores der Einzeldomänen des Fragebogens waren in beiden Gruppen vergleichbar. Ein Unterschied in der Lebensqualität der Patienten, die mit Form/Bud oder Form+Bud behandelt wurden, kann deshalb aus den Studien nicht abgeleitet werden.

Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason

Asthma-Symptomatik

Der Anteil von Patienten mit symptomfreien Tagen bzw. Nächten stieg in allen Studien sowohl unter Salm/Flu als auch unter Salm+Flu an. Generell waren die Ergebnisse der beiden Darreichungsformen vergleichbar. Ein in der Studie von Chapman 1999 beobachteter numerischer, statistisch nicht signifikanter Vorteil der fixen gegenüber der freien Kombination bezüglich symptomfreier Nächte (33 % der Patienten versus 26 %) zeigte sich in den anderen Studien nicht. Auch in der Studien mit Kindern (van den Berg 2000) waren die Ergebnisse unter Salm/Flu und Salm+Flu vergleichbar.

Zusammenfassend ergeben die Studien keinen Beleg für einen Vorteil für eine der Applikationsformen bezüglich der Reduktion der Asthma-Symptomatik.

Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen

Die Mehrzahl der Patienten benötigte außerhalb der Studienvisiten keine medizinische Betreuung wegen des Asthmas (Salm/Flu: 66 % der Patienten; Salm+Flu 68 %). Der Anteil von Patienten, die zusätzlich medizinisch betreut wurden, unterschied sich unter Behandlung mit der fixen oder freien Kombination nicht. Auch die Zahl der ambulanten Kontakte sowie die Zahl der Patienten, die in ein Krankenhaus aufgenommen werden mussten (Salm/Flu: 4 Patienten; Salm+Flu: 6 Patienten), waren zwischen den Gruppen vergleichbar.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

In keiner der Studien wurden klinisch relevante oder statistisch signifikante Unterschiede bezüglich Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse sichtbar.

Aktivitäten des täglichen Lebens

Etwas 25 % der Patienten in beiden Behandlungsgruppen mussten ihre Arbeit oder sonstigen Aktivitäten wegen Asthma-Symptomen unterbrechen. Für den größten Teil der beeinträchtigten Patienten lag diese Unterbrechung täglicher Aktivitäten unter einer Stunde. Mehr als die Hälfte der Patienten musste ihre Arbeit oder sonstige Hauptaktivitäten unter dem Einfluss von Asthma-Symptomen durchführen. Bei immerhin etwa 20 % der Patienten dauerte diese Beeinträchtigung 4 Stunden oder länger an.

Die Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens durch Asthma-Symptomatik war unter Salm/Flu und Salm+Flu vergleichbar, d. h. es gab bezüglich dieser Beeinträchtigung keinen Vorteil für die fixe oder die freie Kombination von Salmeterol und Fluticason.

Therapiezufriedenheit

Ein großer Teil der Patienten war vor Beginn der Studie mit der Vormedikation zufrieden oder sehr zufrieden (74 % bzw. 64 % der Patienten, die später in die Salm/Flu bzw. Salm+Flu Gruppen randomisiert wurden). Am Ende der Studien hatte sich der Anteil der Patienten, der zufrieden oder sehr zufrieden mit der Medikation war, auf 81 % (Salm/Flu) bzw. 79 % (Salm+Flu) erhöht. Die Zufriedenheit am Studienende war damit zwischen den Gruppen vergleichbar.

In dieser doppelblinden, double-dummy Studie war ein möglicher Vorteil der Fixkombination bezüglich der Verwendung eines Inhalers im Vergleich zu 2 Inhalern bei der freien Kombination für die Patienten nicht erfahrbar. Die Zufriedenheit der Patienten bezog sich damit auf den Therapieeffekt und nicht auf die Handhabung der Medikation. Der Einfluss der Unterschiede in der Handhabung der Medikation konnte in dieser Studie nicht untersucht werden.

Formoterol/Budesonid versus Salmeterol/Fluticason

Asthma-Symptomatik

Die Asthma-Symptomatik reduzierte sich in allen Studien sowohl in der Form/Bud- als auch in der Salm/Flu-Gruppe. Die Asthma-Symptom-Scores am Studienende waren vergleichbar zwischen den Gruppen. In Studie SAM40040 2004 lag der Anteil von Patienten mit $> 75\% \leq 100\%$ symptomfreien Tagen während der Gesamtlaufzeit der Studie in beiden Gruppen bei 40 %. Bei jeweils 58 % der Patienten waren $> 75\% - \leq 100\%$ der Nächte in der Studie symptomfrei. Bezüglich des Effekts auf die Asthma-Symptomatik zeigten die Studien also keinen Unterschied zwischen der fixen Kombination aus Formoterol/Budesonid und Salmeterol/Fluticason.

Asthma-Exazerbationen

In der Studie von Aalbers 2004 war die mittlere Exazerbationsrate mit 0,036/Monat unter Form/Bud und 0,041/Monat unter Salm/Flu vergleichbar. Auch in der Studie SAM40040 2004 zeigte sich bezüglich der mittleren Exazerbationsrate (Form/Bud: 3,07/24 Wochen; Salm/Flu: 3,06/24 Wochen), der Zahl der Exazerbationen pro Patient, des Schweregrads der Exazerbationen sowie der Zeit bis zur ersten Exazerbation kein Unterschied zwischen den beiden Fixkombinationen.

Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen

Daten zur Inanspruchnahme ambulanter und stationärer Versorgungsleistungen wurden nur in der Studie SAM40040 2004 erhoben. Bei den ambulanten Kontakten (einschließlich des Besuchs der Notaufnahme) waren sowohl die Zahl der betroffenen Patienten als auch die absolute Zahl der Kontakte zwischen den beiden Fixkombinationen vergleichbar. Bei stationären Kontakten waren die absoluten Risiken unter der Fixkombination von Salmeterol und Fluticason numerisch höher als unter der Fixkombination von Formoterol und Budesonid (Krankenhauseinweisung: 0,1 % vs. 0,7 %; Intensivstation: 0 % vs. 0,3 %; Allgemeine Station: 0,1 % vs. 0,6 %), insgesamt waren die beobachteten Fallzahlen aber sehr gering und die 95 %-Konfidenzintervalle der Risiken überlappten. Zusammenfassend lassen sich deshalb mit dieser Studie keine Unterschiede bezüglich Krankenhausaufnahmen und ambulanten Konsultationen zwischen den beiden Fixkombinationen nachweisen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse sowie der Rate der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse gab es keine auffälligen Unterschiede zwischen den beiden Fixkombinationen. Die Rate der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war bei Aalbers 2004 mit 5 % (11 Patienten) in der Form/Bud-Gruppe höher als in der Salm/Flu-Gruppe mit 2 % (5 Patienten). In der Studie SAM40040 2004 war die absolute Zahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unter Salm/Flu höher als unter Form/Bud (29 Ereignisse bei 20 (3 %) Patienten vs. 13 Ereignisse bei 12 (2 %) Patienten). Die Relevanz der beobachteten Unterschiede ist unklar. Zusammenfassend lässt sich aus diesen Ergebnissen kein Unterschied unerwünschter Ereignisse unter Fixkombinationen von Formoterol/Budesonid und Salmeterol/Fluticason ableiten.

FAZIT

Jugendliche und Erwachsene

- Bei Jugendlichen und Erwachsenen liegen keine Belege für einen Zusatznutzen einer fixen inhalativen Kombination von Budesonid und Formoterol gegenüber der freien inhalativen Kombination beider Substanzen hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele vor. Das gleiche gilt für einen Zusatznutzen einer freien inhalativen Kombination im Vergleich zu einer fixen inhalativen Kombination beider Substanzen. Bei Verwendung gleicher Inhalationssysteme (Turbohaler[®]) liefern die Studien vielmehr in der Gesamtschau ähnliche Ergebnisse bei Anwendung der freien und der fixen Kombination.
- Der Zusatznutzen einer fixen inhalativen Kombination von Fluticason und Salmeterol gegenüber der freien inhalativen Kombination beider Substanzen hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele ist bei Jugendlichen und Erwachsenen nicht belegt. Auch hier gilt das gleiche für einen Zusatznutzen einer freien inhalativen Kombination im Vergleich zu einer fixen inhalativen Kombination beider Substanzen. Auch für Fluticason und Salmeterol liefern die Studien bei Verwendung gleicher Inhalationssysteme (Diskus[®]) ähnliche Ergebnisse bei Anwendung der fixen und der freien Kombination.
- Bei Jugendlichen und Erwachsenen ist ein Unterschied im Nutzen der fixen inhalativen Kombination von Budesonid und Formoterol gegenüber der fixen inhalativen Kombination von Fluticason und Salmeterol nicht belegt. Die Studien liefern vielmehr in der Gesamtschau ähnliche Ergebnisse bei der Anwendung der beiden Fixkombinationen (bei Applikation im Turbohaler[®] bzw. Diskus[®]).

Kinder

- Daten für Kinder lagen nur für den Vergleich der fixen und freien Kombination von Fluticason und Salmeterol vor (1 Studie). Aus dieser Studie gibt es keinen Beleg für einen Unterschied zwischen der fixen und freien Kombination von Fluticason und Salmeterol.
- Zum Vergleich der fixen und freien Kombination von Budesonid und Formoterol bei Kindern kann aufgrund fehlender Daten keine Aussage gemacht werden.

Schlüsselworte: Asthma bronchiale, lang wirksame Beta-2-Rezeptoragonisten, Glucokortikosteroide, Kombinationspräparate, Fixkombinationen, systematische Übersicht

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
KURZFASSUNG	IV
INHALTSVERZEICHNIS	XII
TABELLENVERZEICHNIS	XVI
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	XVIII
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	XIX
1 HINTERGRUND	1
2 ZIELE DER UNTERSUCHUNG	5
3 PROJEKTABLAUF	6
3.1 Verlauf des Projekts	6
3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht	6
4 METHODEN	8
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	8
4.1.1 Population.....	8
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	8
4.1.3 Zielgrößen	9
4.1.4 Studientypen.....	9
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika	10
4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien	10
4.2 Informationsbeschaffung	11
4.2.1 Literaturrecherche	12
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien	13
4.2.3 Identifizierung relevanter Studien	14
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien	15
4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht	15
4.3 Informationsbewertung	15
4.4 Informationssynthese und -analyse	17
4.4.1 Charakterisierung der Studien.....	17
4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	18
4.4.3 Meta-Analyse	19
4.4.4 Sensitivitätsanalysen	19

4.4.5	Subgruppenanalyse.....	20
4.5	Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan.....	20
4.5.1	Änderungen während der Erstellung des Vorberichts.....	20
4.5.2	Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts.....	22
4.6	Vorgehen für die methodische Nebenfragestellung	23
4.6.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung (methodische Nebenfragestellung)	23
4.6.2	Informationsbewertung (methodische Nebenfragestellung)	24
5	ERGEBNISSE	25
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	25
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche	25
5.1.2	Studienregister.....	28
5.1.3	Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen	30
5.1.4	Anfrage an Hersteller	30
5.1.5	Anfrage an Autoren.....	33
5.1.6	Informationen aus der Anhörung	33
5.1.7	Resultierender Studienpool	33
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien	39
5.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	39
5.2.2	Studien- und Publikationsqualität	60
5.3	Ergebnisse zu Therapiezielen	65
5.3.1	Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid.....	65
5.3.1.1	Asthma-Symptomatik.....	65
5.3.1.2	Asthma-Exazerbationen	69
5.3.1.3	Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen.....	72
5.3.1.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	74
5.3.1.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	78
5.3.1.6	Lungenfunktion	80
5.3.2	Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason.....	83
5.3.2.1	Asthma-Symptomatik.....	83
5.3.2.2	Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen.....	93
5.3.2.3	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	95
5.3.2.4	Aktivitäten des täglichen Lebens	97
5.3.2.5	Therapiezufriedenheit.....	99

5.3.2.6	Lungenfunktion	100
5.3.3	Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason	103
5.3.3.1	Asthma-Symptomatik.....	103
5.3.3.2	Asthma-Exazerbationen	110
5.3.3.3	Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen.....	113
5.3.3.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	115
5.3.3.5	Lungenfunktion	117
5.4	Zusammenfassung.....	119
5.4.1	Zusammenfassung Formoterol/Budesonid versus Formoterol+Budesonid ...	120
5.4.2	Zusammenfassung Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason	121
5.4.3	Zusammenfassung Formoterol/Budesonid versus Salmeterol/Fluticason	123
6	DISKUSSION	125
6.1	Datenlage und Qualität.....	125
6.2	Vergleich der fixen und freien Kombination von LABA und ICS	128
6.3	Direkter Vergleich von Form/Bud und Salm/Flu.....	130
6.4	Methodische Nebenfragestellung: Vergleich von festen und symptomadaptierten Dosierungsschemata	131
6.5	Stellenwert einer potenziell verbesserten Adhärenz.....	131
6.6	Stellenwert von Inhalationssystemen	135
6.7	Sicherstellung des ICS-Therapie.....	137
7	FAZIT.....	138
8	LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN	139
9	LITERATUR.....	144
ANHANG A: SUCHSTRATEGIE		155
ANHANG B-1: LISTE DER IM VOLLTEXT ÜBERPRÜFTEN, ABER AUSGESCHLOSSENEN PUBLIKATIONEN MIT AUSSCHLUSSGRÜNDEN - HAUPTFRAGESTELLUNG		162
ANHANG B-2: LISTE DER IM VOLLTEXT ÜBERPRÜFTEN, ABER AUSGESCHLOSSENEN PUBLIKATIONEN MIT AUSSCHLUSSGRÜNDEN - NEBENFRAGESTELLUNG		164
ANHANG C: LISTE DER GESCREENTEN SYSTEMATISCHEN ÜBERSICHTEN		165
ANHANG D: BISLANG UNVERÖFFENTLICHTE INFORMATIONEN PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMEN.....		166

ANHANG E: NEBENFRAGESTELLUNG: LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN	174
ANHANG F: NEBENFRAGESTELLUNG: FORMOTEROL/BUDESONID FD VS. FORMOTEROL/BUDESONID AD.....	176
ANHANG G: ÜBERSICHT ÜBER DIE MIT DEN STELLUNGNAHMEN EINGEREICHTEN BEOBACHTUNGSSTUDIEN	197
ANHANG H: DARLEGUNG POTENZIELLER INTERESSENKONFLIKTE DER EXTERNEN SACHVERSTÄNDIGEN UND DER STELLUNGNEHMENDEN.	201
ANHANG I: WISSENSCHAFTLICHE ERÖRTERUNG – TEILNEHMERLISTE, TAGESORDNUNG UND PROTOKOLL	208
ANHANG J: STELLUNGNAHMEN ZUM VORBERICHT	277

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien.....	vi
Tabelle 2: Studienpool zum Vergleich Form/Bud vs. Form+Bud	35
Tabelle 3: Studienpool zum Vergleich Salm/Flu vs. Salm+Flu.....	35
Tabelle 4: Studienpool zum Vergleich Form/Bud vs. Salm/Flu	36
Tabelle 5: Studienpool zum Vergleich Form/Bud AD vs. Form/Bud FD	36
Tabelle 6: Eingeschlossene Studien, Hauptfragestellung	42
Tabelle 7: Antiasthmatische Behandlung in den Studien.....	49
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	56
Tabelle 9: Studien- und Publikationsqualität	62
Tabelle 10: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Asthma-Symptomatik	67
Tabelle 11: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Gebrauch von Bedarfsmedikation, Asthma-Kontrolle.....	68
Tabelle 12: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Definition von Asthma- Exazerbationen	70
Tabelle 13: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Exazerbationen.....	70
Tabelle 14: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen	73
Tabelle 15: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Unerwünschte Ereignisse....	75
Tabelle 16: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Unerwünschte Ereignisse nach Art und Häufigkeit.....	77
Tabelle 17: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	79
Tabelle 18: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, FEV ₁	81
Tabelle 19: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Asthma-Symptomatik (Daten aus den Publikationen)	84
Tabelle 20: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Patienten mit 100 % symptomfreien Tagen bzw. Nächten während des jeweiligen Zeitraums (Daten aus Studienberichten)	87
Tabelle 21: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Ergebnisse der Schlaf-Skala..	88
Tabelle 22: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Gebrauch von Bedarfsmedikation (Daten aus den Publikationen)	89

Tabelle 23: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Patienten mit 100 % Tagen bzw. Nächten ohne Gebrauch von Bedarfsmedikation während des jeweiligen Zeitraums (Daten aus Studienberichten)	92
Tabelle 24: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen	94
Tabelle 25: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Unerwünschte Ereignisse	96
Tabelle 26: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Einfluss des Asthmas auf Aktivitäten des täglichen Lebens während der letzten 2 Wochen unter Behandlung	98
Tabelle 27: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie	99
Tabelle 28: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, FEV ₁	101
Tabelle 29: Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason, Asthma-Symptom-Score ^a	104
Tabelle 30: Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason, Symptomfreie Tage und Nächte	106
Tabelle 31: Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason, Tage und Nächte ohne Bedarfsmedikation	108
Tabelle 32: Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason, Asthma Control Questionnaire	109
Tabelle 33: Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason, Definition von Asthma-Exazerbationen	110
Tabelle 34: Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason, Asthma-Exazerbationen	111
Tabelle 35: Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason, Asthma-bezogene Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen	114
Tabelle 36: Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason, Unerwünschte Ereignisse	116
Tabelle 37: Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason, FEV ₁ [Liter]	118
Tabelle 38: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien	119

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Bibliographische Literaturrecherche und Literaturscreening für die Hauptfragestellung	26
Abbildung 2: Bibliographische Literaturrecherche und Literaturscreening für die Nebenfragestellung	27
Abbildung 3: Studienpool der Nutzenbewertung der ICS/LABA-Fixkombinationen.....	37
Abbildung 4: Mögliche Auswirkungen einer Vereinfachung der Therapie.....	132

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Bedeutung
ACQ	Asthma Control Questionnaire
AD	Symptom-adaptierte Dosierung
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire (Asthma-Lebensqualitäts-Fragebogen)
BDP	Beclometasondipropionat
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
bid	zweimal täglich (lat. „bis in die“)
Bud	Budesonid
CDRS	Cochrane Database of Systematic Reviews
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CLIB	Cochrane Library
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (engl. chronic obstructive pulmonary disease)
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DPI	Dry Powder Inhaler
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMA	European Medicines Agency
FD	feste Dosierung
FDA	Food and Drug Administration
FEV ₁	Einsekundenkapazität (engl. Forced Expiratory Volume in 1 Second)
Flu	Fluticason
Form	Formoterol
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GINA	Global Initiative for Asthma
GSK	GlaxoSmithKline
HTA	Health Technology Assessment

Abkürzung	Bedeutung
HRQL	Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICS	Inhalative Glukokortikosteroide
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LABA	Langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten
m	männlich
M	Monate
max	maximal
MDI	Metered-Dose Inhaler
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
min	Minuten
MiniAQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire (Asthma-Lebensqualitäts-Fragebogen), verkürzte Version
MW	Mittelwert
N	Patientenzahl
n. g.	nicht genannt
NNT	Number needed to treat
n. s.	nicht signifikant
PEF	expiratorischer Spitzenfluss (engl. Peak Expiratory Flow)
PEFR	expiratorischer Spitzenfluss (engl. Peak Expiratory Flow Rate)
RCT	Randomised controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
Salm	Salmeterol
SD	Standardabweichung (engl. standard deviation)
SGB V	5. Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis

Abkürzung	Bedeutung
W	Wochen
w	weiblich
WCAW	Woche mit guter Asthma-Kontrolle (engl. Well Controlled Asthma Week)

1 HINTERGRUND

Das Asthma bronchiale ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen und kommt in Deutschland bei rund 5 % der erwachsenen und 5-10 % der kindlichen Bevölkerung vor [1-3]. Zahlreiche epidemiologische Studien, die bevölkerungsbezogen mit gleichen Erhebungsinstrumenten in vergleichbaren Populationen durchgeführt wurden, zeigen, dass die Erkrankung in den letzten Jahrzehnten, insbesondere in westlichen Industrienationen, signifikant zugenommen hat, wobei in den letzten Jahren offensichtlich eine Plateaubildung auf hohem Niveau eingesetzt hat [4]. Die Erkrankung ist mit einer hohen Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und entsprechenden Gesundheitskosten verbunden [1,5]. Insbesondere bei inadäquater oder nicht ansprechender Therapie ist die Erkrankung mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko behaftet [6].

Asthma bronchiale wird als eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege definiert, die durch eine bronchiale Hyperreagibilität und eine variable Atemwegsobstruktion mit eingeschränktem Atemfluss charakterisiert ist [7].

Pathogenetisch werden die allergische oder extrinsische Form von der nicht-allergischen oder intrinsischen Form abgetrennt. Mischformen sind möglich. Bei Säuglingen und Kleinkindern handelt es sich häufig um eine infektgetriggerte obstruktive Ventilationsstörung [8,9]. Die klinische Symptomatik ist durch - häufig anfallsweise - Atemnot, Giemen, Pfeifen, Brummen, Brustengegefühl und Husten, insbesondere nachts und am frühen Morgen, charakterisiert [7].

Die individuelle Krankheitslast ist durch die akuten und chronischen Symptome, eine bei Kindern und Jugendlichen mögliche körperliche und geistige Entwicklungsstörung und eine Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gekennzeichnet. Beeinträchtigt werden besonders die Bereiche der physischen und psychischen Symptome, Partnerschaft, Freundschaft und Familie sowie die Freizeit- und Arbeitswelt. Patientenrelevante Endpunkte und Therapieziele rekrutieren sich aus diesen Bereichen [1,10].

Für Kinder und Erwachsene existiert eine vierstufige Schweregradeinteilung von intermittierenden, über geringgradig persistierenden bis zu mittelgradig und schwergradig persistierenden Formen, die durch entsprechende Symptome und veränderte Lungenfunktionsparameter charakterisiert sind [7]. Die Leitlinien geben für Kinder und Erwachsene schweregradabhängige Hinweise zur Bedarfs- und Dauertherapie. Die Pharmakotherapie des Asthmas in Deutschland ist nach Ansicht des Sachverständigenrats für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen und dessen Gutachten zu Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit durch Über-, Unter- und Fehlversorgung gekennzeichnet [3]. Insbesondere existieren Hinweise darauf, dass eine Basistherapie mit inhalativen Glukokortikosteroiden zu selten und eine Behandlung mit kurzwirksamen inhalativen Beta-2-Rezeptoragonisten zu häufig durchgeführt wird.

Glukokortikosteroide und Beta-2-Rezeptoragonisten

Inhalierbare Glukokortikosteroide stellen die wirksamste antiinflammatorische Basistherapie beim Asthma bronchiale dar und sind seit langem in der Therapie des Asthmas etabliert [11]. In einem systematischen Dosisvergleich zwischen oralen und inhalativen Glukokortikosteroiden (ICS) zeigte sich, dass eine inhalative Dosis von 300-2000 µg verschiedener ICS der Wirksamkeit einer oralen Dosierung von 7,5 mg Prednisolon entspricht, wobei bei inhalativer Gabe mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil zu rechnen ist [12]. Die Substanzen besitzen keinen direkten Einfluss auf den Tonus der glatten Muskulatur und wirken daher nicht direkt bronchodilatatorisch. ICS werden für Kinder und Erwachsene als Dauertherapie ab geringgradig persistierendem Asthma empfohlen [7,9]. Relevante Nebenwirkungen sind Husten, Heiserkeit, paradoxer Bronchospasmus, Candidabefall der Mund- und Rachenschleimhaut und dosisabhängig auch systemische Nebenwirkungen [7,9,13,14].

Nicht alle Patienten sind mit ICS allein ausreichend behandelt. Neben einer Erhöhung der ICS-Dosis kommt dann auch die Kombinationstherapie mit anderen Substanzgruppen z. B. lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten (LABA) in Betracht.

Zu den Beta-2-Rezeptoragonisten der 4. Generation werden derzeit das durch die Verlängerung der lipophilen Seitenkette aus Carbuterol entstandene Formoterol, und das aus Salbutamol durch Erhöhung der Lipophilie entwickelte Salmeterol gerechnet. Beide zeichnen sich durch eine verlängerte Wirkdauer von 9 bis 12 Stunden aus. Damit kann durch eine ein- bis zweimal tägliche regelmäßige Inhalation eine lang anhaltende konstante Bronchodilatation erreicht werden. Während der Wirkungseintritt von Salmeterol verzögert ist (10 bis 20 Minuten), hat Formoterol ebenfalls eine schnellwirksame Komponente.

Wesentliche Nebenwirkungen des Beta-2-Rezeptoragonisten betreffen einen feinschlägigen Skelettmuskel-Tremor, Unruhe, Tachykardie, Herzpalpitationen, Hypokaliämie, Störungen des Geschmackempfindens, Muskelkrämpfe, Kopfschmerzen und Schlafstörungen [7,9]. Insbesondere bei den lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten besteht die Möglichkeit einer Toleranzentwicklung (Tachyphylaxie) des bronchoprotektiven Effekts gegenüber konstringierenden Stimuli und dem Eintritt einer Beta-2-Rezeptorsensitivität [15,16].

Es gibt Evidenz dafür, dass die zusätzliche Gabe von LABA zu der Basistherapie mit ICS die klinische Symptomatik und Lungenfunktion verbessert und die Zahl der Exazerbationen und den Verbrauch an kurzwirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten verringert [17-21]. Die Hinweise, dass bei unzureichend kontrolliertem Asthma die zusätzliche Gabe von LABA bezüglich der Symptomreduktion effektiver sein könnte als eine Dosiserhöhung der ICS [22-24], unterstützen auch die Entwicklung fixer Kombinationspräparate von ICS und LABA.

Empfehlungen für den Einsatz von Kombinationspräparaten

Die Empfehlungen für die Gabe von Kombinationen aus ICS und LABA in den Leitlinien sind uneinheitlich.

Nach der Global-Initiative-For-Asthma (GINA)-Leitlinie werden bei Erwachsenen mit mittelgradig persistierendem Asthma Kombinationen von ICS und LABA als eine bevorzugte Option zur Dauertherapie und für Kinder unter 5 Jahren als alternative Therapieoption empfohlen. Bei schwergradig persistierendem Asthma wird diese Behandlung als bevorzugte Option zur Dauertherapie in allen Altersgruppen empfohlen [7].

Entsprechend der Nationalen Versorgungsleitlinie werden Kombinationen von ICS und LABA (gegebenenfalls als fixe Kombinationen) für mittelgradig und schwergradig persistierende Formen des Asthmas bei Erwachsenen empfohlen. Für Kinder mit mittelgradig persistierendem Asthma werden u. a. LABA als ergänzende Option bei nicht ausreichender Wirksamkeit der ICS empfohlen. Für Kinder mit schwergradig persistierendem Asthma ist die Kombination aus ICS und LABA eine Option zur Dauertherapie [9].

Die Langzeittherapie mit lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten wird nur in Kombination mit einer antiinflammatorischen Therapie, z. B. ICS, empfohlen [8,25,26]. Es gibt Hinweise, dass eine LABA-Monotherapie zu einer erhöhten Rate Asthma-bedingter Todesfälle führt [27]. Ein Vorteil eines fixen Kombinationspräparats von ICS und LABA könnte deshalb sein, dass die gemeinsame Gabe der antiinflammatorischen Therapie bei einer Behandlung mit LABA sichergestellt wird. Dem gegenüber stehen mögliche Nachteile einer fixen Kombination, wie z. B. Schwierigkeiten bezüglich einer wünschenswerten Dosisanpassung oder Dosisreduktion einer Einzelsubstanz. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob eine möglicherweise erschwerte Dosisanpassung zu verstärkter Tachyphylaxieentwicklung für die LABA führt. Weitere Fragen betreffen den Vergleich der klinischen Wirksamkeit der fixen im Vergleich zur variablen Applikation sowie die Rate unerwünschter Arzneimittelwirkungen unter der Fixkombination im Vergleich zur freien Kombination von ICS und LABA.

Zulassungsstatus zum Zeitpunkt des Projektbeginns

Zum Zeitpunkt des Projektbeginns (7/2005) waren 2 fixe Wirkstoffkombinationen von ICS und LABA auf dem deutschen Markt zugelassen.

Kombination aus Budesonid und Formoterol:

Unter dem Handelsnamen Symbicort[®] Turbohaler[®] vertrieb die Firma AstraZeneca fixe Kombinationen aus Budesonid und Formoterolhemifumarat (Pulver zur Inhalation, 4,5 µg Formoterol mit 80 oder 160 µg Budesonid und 9 µg Formoterol mit 320 µg Budesonid) [28]. Die Präparate waren zugelassen für die regelmäßige Behandlung von Asthma bronchiale, bei

der die Anwendung von inhalativen Glukokortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten in Kombination angezeigt war, d. h. für Patienten, die mit inhalativen Glukokortikosteroiden und kurzwirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt waren, oder Patienten, die mit inhalativen Glukokortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten in Kombination ausreichend eingestellt waren. Die Kombination 4,5 µg Formoterol/80 µg Budesonid sollte bei schwerem Asthma nicht eingesetzt werden, die beiden anderen Dosierungen konnten bei allen Asthma-Schweregraden verwendet werden. Eine Zulassung bestand für Kinder ab 6 Jahren (4,5 µg Formoterol/80 µg Budesonid).

Kombination aus Fluticason und Salmeterol:

Als fixe Kombinationen von Fluticason-17-propionat und Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) waren 2 Präparate als Dosier Aerosol und Pulver zur Inhalation in jeweils 3 Dosiskombinationen auf dem deutschen Markt zugelassen. Zum einen vertrieb die Firma GlaxoSmithKline die Präparate Viani[®] (Dosier-Aerosol, 25 µg Salmeterol mit 50, 125 oder 250 µg Fluticason) bzw. Viani[®] Diskus[®] (Pulver, 50 µg Salmeterol mit 100, 250 oder 500 µg Fluticason) [29]. Die Indikation der Zulassung bezüglich des Asthma bronchiale entsprach dem Kombinationspräparat aus Budesonid und Formoterol. Die Kombination aus 25 µg/50 µg (Dosier-Aerosol) bzw. 50 µg/100 µg (Pulver) Salmeterol und Fluticason war nicht angezeigt bei Erwachsenen und Kindern mit schwerem Asthma bronchiale, die anderen Dosierungen konnten bei allen Asthma-Schweregraden eingesetzt werden. Eine Zulassung bestand für Kinder ab 4 Jahren (maximal 100 µg Fluticason zweimal täglich).

Die Firma Schwarz Pharma vertrieb unter dem Handelsnamen atmadisc[®] bzw. atmadisc[®] Diskus[®] ein hinsichtlich der Dosierungsformen und Anwendungsbedingungen identisches Kombinationspräparat aus Salmeterol und Fluticason [30].

2 ZIELE DER UNTERSUCHUNG

Die Ziele der geplanten Untersuchung ergaben sich aus der Auftragsformulierung des G-BA sowie Verfügbarkeit und Zulassungsstatus fixer Kombinationen aus Glukokortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten für die Therapie des Asthma bronchiale in Deutschland zum Zeitpunkt des Projektbeginns (7/2005).

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren daher

- die vergleichende Nutzenbewertung der fixen inhalativen Kombination von Budesonid und Formoterol und der variablen inhalativen Kombination von Budesonid und Formoterol hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei Patienten mit Asthma bronchiale
- die vergleichende Nutzenbewertung der fixen inhalativen Kombination von Fluticason und Salmeterol und der variablen inhalativen Kombination von Fluticason und Salmeterol hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei Patienten mit Asthma bronchiale
- die direkte vergleichende Nutzenbewertung der fixen inhalativen Kombinationen von Budesonid und Formoterol bzw. Fluticason und Salmeterol untereinander.

Die Nutzenbewertung beruht auf der Gegenüberstellung und Abwägung von erwünschten und unerwünschten Effekten der jeweiligen Substanzen (Nutzen-Schaden-Abwägung).

Die Nutzenbewertung berücksichtigte die zum Projektbeginn (Juli 2005) in Deutschland zugelassenen Fixkombinationen mit ihrer zu diesem Zeitpunkt gültigen Zulassung. Die im Juli 2006 zugelassene Fixkombination Beclometasondipropionat/Formoterol wurde nicht in die Bewertung mit einbezogen. Auch die Zulassungserweiterung für die fixe Kombination aus Budesonid und Formoterol als Bedarfstherapie (Dezember 2006) ist in die vorliegende Bewertung nicht eingegangen. Diese Neuzulassung bzw. Zulassungserweiterung werden in einem Folgeprojekt bearbeitet (Auftrag A07-01). Anschließend werden die Bewertungen zusammengeführt.

3 PROJEKTABLAUF

3.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung einer Behandlung mit fixen Kombinationen aus Glukokortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten bei Asthma bronchiale beauftragt. Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit dem G-BA am 02.02.2005.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung und -bewertung sowie an der Erstellung des Vorberichts, der Bewertung der Stellungnahmen und der Erstellung des Abschlussberichts beteiligt waren.

Der Berichtsplan in der Version vom 10.10.2005 wurde am 19.10.2005 im Internet veröffentlicht. Am 10.07.2006 wurde ein Amendment (Version vom 30.06.2006) zum Berichtsplan veröffentlicht. Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht, wurde am 18.01.2007 im Internet publiziert. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 15.02.2007 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen, abgegeben werden. Die frist- und formgerecht eingegangenen Stellungnahmen sind in Anhang J dokumentiert. Stellungnahmen, für die Diskussionsbedarf bestand, wurden am 06.03.2007 in einer wissenschaftlichen Erörterung hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht mit den Stellungnehmenden diskutiert. Ein Protokoll dieser wissenschaftlichen Erörterung liegt in Anhang I vor. Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA im Internet veröffentlicht wurde.

3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht

Durch die Stellungnahmen ergaben sich im Abschlussbericht folgende Änderungen im Vergleich zum Vorbericht:

- Ergänzung von Informationen zu verwendeten Inhalationssystemen in Tabelle 7: Antiasthmatische Behandlung in den Studien. In diesem Zusammenhang wurde auch eine Autorenanfrage durchgeführt (siehe Abschnitt 5.1.5).
- Ergänzung von Informationen zur Qualitätsbewertung der Studie Aubier 1999 und SAM40048 aus der Stellungnahme von GlaxoSmithKline.

- Ergänzung von post-hoc Analysen zum Gruppenvergleich in der Studie SAM40048 aus der Stellungnahme von GlaxoSmithKline.
- Ergänzung der Diskussion des Berichts um verschiedene in den Stellungnahmen angesprochene Aspekte.
- Ergänzung des Fazits des Berichts um Hinweise bezüglich der verwendeten Inhalationssysteme.

4 METHODEN

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Aufgrund des Zulassungsstatus der genannten Präparate zum Zeitpunkt des Projektbeginns (7/2005) wurden erwachsene Patienten und Kinder ab 4 Jahren (Fluticason plus Salmeterol) bzw. 6 Jahren (Budesonid plus Formoterol) mit Asthma bronchiale in die Untersuchung mit einbezogen.

Eine Einschränkung bezüglich der Pathogenese oder Schwere des Asthmas erfolgte nicht.

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Die zu prüfenden Interventionen waren die inhalative Therapie mit fixen Kombinationen aus Budesonid und Formoterol bzw. Fluticason und Salmeterol bei Patienten mit Asthma bronchiale. Als Kontrollgruppe galten jeweils die freien Kombinationen der Einzelkomponenten der beiden Fixkombinationen, d. h. die getrennte Gabe der Einzelkomponenten. Dabei mussten die Einzelkomponenten in einer der Fixkombination vergleichbaren Dosierung eingesetzt werden, bzw. es musste in beiden Gruppen eine z. B. symptomorientierte Dosisadaptation möglich sein. Darüber hinaus konnten die beiden fixen Kombinationen auch direkt verglichen werden.

Mit dem Amendment zum Berichtsplan vom 30.06.2006 wurde festgelegt, dass im Rahmen einer methodischen Nebenfragestellung zusätzlich untersucht werden sollte, ob innerhalb einer Fixkombination der Einsatz eines Therapieschemas mit fester Dosierung im Vergleich zu einem Therapieschema mit symptomorientierter Dosisadaptation zu unterschiedlichen Ergebnissen führt. Näheres dazu und weitere Spezifizierungen der zu prüfenden Interventionen können in Abschnitt 4.5 und 4.6 nachgelesen werden.

Sollten in der jeweiligen Studie weitere antiasthmatische Therapien (z. B. kurzwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten) erlaubt sein, musste diese zusätzliche Therapie in allen Behandlungsgruppen vergleichbar sein. Außerdem mussten die verwendeten Substanzen zum Zeitpunkt des Projektbeginns (07/2005) in Deutschland zugelassen und verfügbar sein.

4.1.3 Zielgrößen

Als Zielgrößen für die Untersuchung wurden Parameter verwendet, die den folgenden patientenrelevanten Therapiezielen zuzuordnen sind:

- Reduktion der Anzahl und Schwere der Asthma-Symptome
- Reduktion von Exazerbationen mit und ohne Notfallbehandlung
- Reduktion von Krankenhausaufnahmen und/oder Reduktion der Zahl ambulanter ärztlicher Behandlungen
- Reduktion der Häufigkeit und/oder der Schwere unerwünschter Arzneimittelwirkungen
- Reduktion von Einschränkungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens
- Besserung bzw. Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Erhalt und Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit
- Reduktion der Asthma-bedingten Letalität und/oder Gesamtmortalität
- Therapiezufriedenheit (Ergänzung zum Berichtsplan)

Sofern verschiedene Therapieoptionen bezüglich dieser Therapieziele gleichwertig erschienen, sollte der langfristige Einfluss auf die Lungenfunktion als weiteres Kriterium in die Nutzenbewertung einfließen.

4.1.4 Studientypen

Randomisierte klinische Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und für alle unter 4.1.3 genannten Therapieziele ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten, kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar. Für den zu erstellenden Bericht wurden deshalb ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einbezogen.

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Da es sich beim Asthma bronchiale um eine chronische Erkrankung handelt, werden die Patienten in der Regel über lange Zeit medikamentös behandelt. Dementsprechend sollte insbesondere auch der Langzeitnutzen der angesprochenen fixen Kombinationsbehandlungen untersucht werden. Insbesondere für Beta-2-Rezeptoragonisten sind Gewöhnungseffekte innerhalb von Behandlungen bis zu 24 Wochen [31] beschrieben worden. Nach einer jüngeren Meta-Analyse zeigen sich Gewöhnungseffekte allerdings auch schon nach kürzeren Zeiträumen [16]. Um bei einem chronischen Geschehen wie dem Asthma bronchiale den längerfristigen Nutzen sicher beurteilen zu können, wurden nur Studien mit einer Mindestbehandlungs- bzw. Beobachtungsdauer von 3 Monaten (12 Wochen) eingeschlossen.

4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien und keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllten.

Einschlusskriterien

E 1	Indikation: Asthma bronchiale (wie in 4.1.1 beschrieben)		
E 2a	Intervention: inhalative fixe Kombinationstherapie von Budesonid und Formoterol	E 2b	Intervention: inhalative fixe Kombinationstherapie von Salmeterol und Fluticason
E 3a	Kontrollintervention: inhalative freie Kombinationstherapie mit Budesonid und Formoterol (wie unter 4.1.2 definiert)	E 3b	Kontrollintervention: inhalative freie Kombinationstherapie mit Salmeterol und Fluticason (wie unter 4.1.2 definiert)
E 4	Behandlungs- und Beobachtungsdauer mindestens 3 Monate (12 Wochen)		
E 5	Studiendesign: RCT		
E 6	Publikationssprache Deutsch, Englisch, Französisch, Niederländisch, Portugiesisch, Spanisch oder andere Publikationssprachen, wenn englischer Titel und englischer Abstrakt dieser Publikationen vorhanden sind, aus denen die Relevanz der Studie hervorgeht		

Ausschlusskriterien

A 1	Doppelpublikationen, sofern diese nicht zusätzliche Informationen für die Beurteilung der Studie liefern
A 2	Studien, die keine aus den unter 4.1.3 genannten Therapiezielen ableitbare Zielgrößen erheben
A 3	Keine Vollpublikation vorhanden ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [32] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht	

4.2 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es, publizierte und nicht publizierte Studien zu identifizieren, die zur Frage des Nutzens einer Behandlung mit fixen Kombinationen aus Glukokortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten wesentliche Informationen liefern.

4.2.1 Literaturrecherche

Die Suche nach relevanten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

Quelle	Kommentar
Bibliographische Datenbanken	Suche in folgenden Datenbanken: <ul style="list-style-type: none"> - CENTRAL - EMBASE - MEDLINE
Hersteller	Anfrage an die Hersteller entsprechender Kombinationspräparate bzgl. publizierter und nicht publizierter Studien. Notwendige Voraussetzung für die Berücksichtigung bislang nicht publizierter Daten: <ul style="list-style-type: none"> (a) Die Daten sind nachweislich unter Berücksichtigung der generellen methodischen Standards entstanden (b) Der Hersteller stimmt der Veröffentlichung im Rahmen des Instituts-Berichts zu
Unterlagen des G-BA	Es wurden keine Unterlagen durch den G-BA übermittelt
Sonstiges	<ul style="list-style-type: none"> - Suche in den Literaturverzeichnissen relevanter systematischer Übersichten und HTA-Berichte; Identifizierung solcher Artikel mittels Suche in EMBASE, MEDLINE und Cochrane Datenbanken (CENTRAL, DARE, HTA Database) - Suche in öffentlich zugänglichen Dokumenten der Zulassungsbehörden EMEA und FDA - Suche in Studienregistern der Hersteller, sofern verfügbar - ggf. Kontaktaufnahme mit Sachverständigen/Experten/Fachgesellschaften - ggf. Kontaktaufnahme mit Autoren einzelner Publikationen, z. B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten

Die Suchstrategien für die Suche in bibliographischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche erfolgte in 2 Schritten:

- Erstrecherche am 12.10.2005
- Nachrecherche am 06.07.2006 für den Zeitraum Kalenderwoche 39/2005 bis Kalenderwoche 26/2006 für EMBASE; 28.09.2005 bis 06.07.2006 für Medline; 2005-2006 für CLIB

Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte) erfolgte in den Datenbanken Medline und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur mittels geeigneter Formulierung der Suchstrategie (siehe Anhang A). Zusätzlich wurde eine Suche in den spezialisierten Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) und HTA Database (HTA) vorgenommen (Erstrecherche und Nachrecherche wie oben).

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Ziel des IQWiG ist es, die Nutzenbewertung auf einer möglichst vollständigen Datenbasis vorzunehmen. Deshalb wurden zusätzlich zur Suche in bibliographischen Datenbanken folgende Schritte zur Identifizierung publizierter und unpublizierter Studien unternommen:

- Anfrage bei Herstellern von in Deutschland zugelassenen Fixkombinationen von ICS und LABA
 - AstraZeneca GmbH, Wedel, Deutschland
 - GlaxoSmithKline GmbH und Co KG, München, Deutschland
 - Schwarz Pharma Deutschland GmbH, Monheim, Deutschland

Das Ziel der Anfrage bei den Herstellern der in Deutschland zugelassenen Präparate war es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren. Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der dafür notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, wurden die Unternehmen um den Abschluss einer Vereinbarung für eine vollständige und geregelte Informationsübermittlung gebeten [33].

- Suche nach Berichten über abgeschlossene Studien in via Internet öffentlich zugänglichen allgemeinen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken sowie in Studienergebnisdatenbanken der Hersteller von Fixkombinationen von ICS und LABA
 - <http://www.clinicalstudyresults.org> (Zugriff am 16.06.2006)
 - <http://www.clinicaltrials.gov> (Zugriff am 20.12.2005 und am 16.06.2006)
 - <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com> (Zugriff am 15.12.2005 und am 16.06.2006)
 - <http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp> (Zugriff am 15.12.2006 und am 05.04.2006)
- Suche auf den Internetseiten der European Medicines Agency (EMA, <http://www.emea.eu.int>, Zugriff am 20.12.2005) und der U.S. Food and Drug Administration (FDA, <http://www.fda.gov>, Zugriff am 16.06.2006)

4.2.3 Identifizierung relevanter Studien

Titel- und Abstrakt-Screening der Ergebnisse der Recherche in bibliographischen Datenbanken

Die durch die Suche in bibliographischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstrakts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Zitate, die nur ein Reviewer als potenziell relevant eingestufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion entweder als irrelevant bezeichnet oder ebenfalls anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Überprüfung potenziell relevanter Volltexte

Die Überprüfung auf Relevanz anhand des Volltextes erfolgte wiederum von zwei Reviewern unabhängig voneinander. Als relevant wurden nach diesem Schritt folgende Studien bezeichnet:

- Studien, die von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden
- Studien, die zunächst nur von einem der beiden Reviewer, aber nach anschließender Diskussion von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden

Suche in Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden nach weiteren Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte der aus den Übersichtsarbeiten identifizierten

Publikationen wurden von 2 Reviewern, wie oben beschrieben, bezüglich ihrer Relevanz bewertet.

4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

Die in der Literaturrecherche identifizierten Studien wurden ggf. durch weitere relevante Studien aus den in 4.2.2 beschriebenen Dokumenten ergänzt. In den nach 4.2.2 gefundenen Dokumenten wurde außerdem nach ergänzender Information zu bereits in der Literaturrecherche identifizierten Studien gesucht.

Für industriegesponserte Studien wurden die Sponsoren der Studien kontaktiert, wenn im Lauf der Bewertung Fragen zu eingeschlossenen Studien aufgeworfen wurden, die aus den Publikationen nicht beantwortet werden konnten. Für nicht industriegesponserte Studien war vorgesehen, die Autoren der Publikationen der Studien zu kontaktieren.

4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgte eine schriftliche Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Relevante Informationen aus dieser Anhörung konnten in die Nutzenbewertung einfließen (siehe Abschnitt 5.1.6).

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität der jeweiligen Publikation und weiterer Informationsquellen ab.

Die Bewertung erfolgte in 3 Schritten:

- Extraktion der Daten
- Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation und zwischen den Informationsquellen (z. B. Publikation und Angaben in Zulassungsdokumenten)
- Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Datenextraktion

Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen vorgenommen. Ein Reviewer führte die Datenextraktion unter Verwendung des Extraktionsbogens durch. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

Angaben zu folgenden Aspekten der Studienqualität wurden systematisch extrahiert:

- Randomisierungsprozess und Verdeckung der Gruppenzuweisung (allocation concealment)
- Verblindung
- Fallzahlplanung
- Definition und Umsetzung der Intention-to-treat (ITT)-Analyse
- Beschreibung der Studienabbrecher

Überprüfung der Datenkonsistenz

An die Datenextraktion schloss sich ggf. ein Abgleich mit Informationen, die durch die in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.4 beschriebene weiterführende Suche zu publizierten Studien gewonnen wurden, an. Sofern sich hieraus (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb der Publikation selbst) Diskrepanzen ergaben, die auf die Ergebnisse bzw. die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wurde dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil dargestellt.

Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte die Bewertung der Studien- und Publikationsqualität global, mittels eines 4 Ausprägungen umfassenden Merkmals („biometrische Qualität“), durchgeführt. Mögliche Ausprägungen waren:

- keine erkennbaren Mängel
- leichte Mängel
- grobe Mängel
- unklar

Die Ausprägungen wurden vorab wie folgt definiert: „leichte Mängel“ liegen dann vor, wenn davon ausgegangen wird, dass deren Behebung die Ergebnisse und damit die Gesamtaussage der Studie nicht wesentlich beeinflussen wird. Bei „grobe Mängel“ wäre die Gesamtaussage grundsätzlich in Frage zu stellen, wenn die Mängel behoben würden.

4.4 Informationssynthese und -analyse

4.4.1 Charakterisierung der Studien

Im Bericht wurden die Studien anhand von Designcharakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, relevante Zielkriterien) beschrieben. Darüber hinaus wurde die antiasthmatische Therapie in den eingeschlossenen Studien, d. h. die Testintervention und die Vergleichsintervention, die Vorbehandlung vor der Studie, die Behandlung in der Run-in-Phase und ggf. weitere antiasthmatische Behandlungen während der Studie, z. B. Bedarfsmedikation, dargestellt. Die Studienpopulationen wurden durch demographische Daten (Alter, Geschlecht), durch Charakteristika der asthmatischen Erkrankung (FEV₁ zu Studienbeginn, Dauer der Erkrankung) und durch die Zahl der Studienabbrecher beschrieben.

4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Therapiezielen und Zielgrößen geordnet gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Dabei wurden folgende Zielgrößen berücksichtigt:

Therapieziel	Zielgröße
Reduktion der Anzahl und Schwere der Asthma-Symptome	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Asthma-Symptom-Score</i> • <i>symptomfreie Tage und Nächte</i> • <i>nächtliches Erwachen</i> • <i>Schlaf-Score</i> • <i>ergänzend:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Gebrauch von Bedarfsmedikation</i> ○ <i>Asthma-Kontrolle (u. a. ACQ)</i>
Reduktion von Exazerbationen mit und ohne Notfallbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Häufigkeit von Asthma-Exazerbationen/Asthma-Attacken</i>
Reduktion der Krankenhausaufnahmen und/oder Reduktion der Zahl ambulanter ärztlicher Behandlungen	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Krankenhausaufnahmen</i> • <i>Besuche der Notaufnahme</i> • <i>ambulante Konsultationen</i>
Reduktion der Häufigkeit und/oder Schwere der Arzneimittelnebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse</i> • <i>häufige unerwünschte Ereignisse</i> • <i>schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> • <i>Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</i> • <i>ggf. Asthma-assoziierte unerwünschte Ereignisse</i>
Reduktion der Einschränkungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Besserung bzw. Erhalt der erkrankungsbezogenen Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Ergebnisse krankheitsspezifischer Lebensqualitätsfragebögen</i> • <i>Patientenfragebogen zum Einfluss von Asthma auf tägliche Aktivitäten</i>
Erhalt und Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit	<ul style="list-style-type: none"> • <i>keine relevanten Daten verfügbar</i>
Reduktion der Asthma-bedingten Letalität und/oder Gesamtmortalität	<ul style="list-style-type: none"> • <i>keine relevanten Daten verfügbar</i>
Therapiezufriedenheit ^a	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Patientenfragebogen zur Zufriedenheit mit der Medikation</i>
<p><i>a: Ergänzung des Berichtsplans, zusätzlich aufgenommenes Therapieziel</i> ACQ: Asthma Control Questionnaire</p>	

Ergänzend zu den patientenrelevanten Endpunkten wurde – wie im Berichtsplan beschrieben – die Einsekundenkapazität (FEV₁) als Parameter der Lungenfunktion dargestellt.

4.4.3 Meta-Analyse

Daten zu einer Zielgröße sollten in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen ließ. Da die Studien ein heterogenes Design aufwiesen, erschienen Meta-Analysen nicht sinnvoll und wurden nicht durchgeführt.

Die Studien für den Vergleich Formoterol/Budesonid unterschieden sich in der eingesetzten Dosierung der Prüfmedikation und damit voraussichtlich bezüglich des Asthmaschweregrads der eingeschlossenen Patienten. Außerdem war die Behandlungsdauer unterschiedlich.

In den Studien für den Vergleich Salmterol/Fluticason versus Salmterol+Fluticason wurden verschiedene Dosierungen der Testpräparate eingesetzt und deshalb wahrscheinlich Patienten unterschiedlichen Asthma-Schweregrads eingeschlossen. Die Studie von van den Berg schloss außerdem im Gegensatz zu den anderen Studien Kinder ein.

Innerhalb des Vergleichs der beiden Fixkombinationen waren die Studiendauern unterschiedlich. Außerdem wurden die Zielparameter unterschiedlich operationalisiert, so dass Meta-Analysen nicht möglich waren.

4.4.4 Sensitivitätsanalysen

Innerhalb von Meta-Analysen waren gemäß Berichtsplan – sofern möglich – bezüglich folgender Faktoren Sensitivitätsanalysen geplant:

- biometrische Qualitätsbewertung (siehe Abschnitt 4.3)
- in den Publikationen beschriebene Intention-to-Treat-Auswertungen versus Per-Protokoll-Auswertungen
- ein (statistisches) Modell mit festen Effekten versus ein Modell mit zufälligen Effekten

Nach der Zusammenstellung der verfügbaren Daten zeigte sich, dass aufgrund heterogenen Studiendesigns Meta-Analysen nicht sinnvoll waren. In der Folge wurden auch keine Sensitivitätsanalysen vorgenommen.

Auch außerhalb von Meta-Analysen ergab sich im Rahmen dieses Projekts keine Notwendigkeit für eine Sensitivitätsanalyse.

4.4.5 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen waren laut Berichtsplan – soweit durchführbar – für folgende Merkmale vorgesehen:

- Geschlecht
- Alter (insbesondere Kinder bis 12 Jahre, Heranwachsende (13-17 Jahre), Erwachsene (≥ 18 Jahre))
- Asthma-Schweregrad
- Raucherstatus
- Glukokortikosteroid-Dosis

Für den Fall einer auffälligen Heterogenität (I^2 -Wert ≥ 50 % [34]) in einer Meta-Analyse sollte gegebenenfalls eine Subgruppenanalyse für Merkmale, die möglicherweise die Heterogenität erzeugen, durchgeführt werden.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde neben den Studien zu Heranwachsenden/Erwachsenen eine Studie mit Kindern identifiziert, die jeweils separat präsentiert und besprochen wird. Auswertungen, die eine Analyse der anderen Subgruppen erlaubt hätten, lagen nicht vor. Da keine Meta-Analysen durchgeführt wurden, gab es auch keine Subgruppenanalysen für Faktoren, die in einer Meta-Analyse zu Heterogenitäten geführt hätten.

4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

4.5.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts

Im Lauf der Bearbeitung des Projekts ergaben sich Änderungen und Ergänzungen des Vorgehens bei der Nutzenbewertung im Vergleich zu der im Berichtsplan dargestellten Methodik. Diese Änderungen betrafen im Wesentlichen folgende Punkte:

- *Bearbeitung einer methodischen Nebenfragestellung*

Im Rahmen des Screenings der Ergebnisse der Literaturrecherche wurden Studien identifiziert, in denen die beiden zu untersuchenden Fixkombinationen mit unterschiedlichen Therapieschemata eingesetzt wurden (Schemata mit fester Dosierung (FD) im Vergleich zu Schemata mit symptomadaptierter Dosierung (AD)). Es war fraglich, ob diese Studien in den direkten Vergleich der Fixkombinationen mit einbezogen werden konnten, da unklar war, ob die Therapieschemata einen Einfluss auf den Effekt der Therapie haben. Wenn der Effekt der Therapie nicht nur von dem verwendeten Präparat sondern auch vom Therapieschema

abhängt, kann ein ggf. auftretender Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in einer solchen Studie nicht eindeutig auf einen unterschiedlichen Nutzen der Fixkombinationen zurückgeführt werden, sondern könnte auch durch die unterschiedlichen Therapieschemata begründet sein.

Um zu klären, ob die Studien, die die Fixkombinationen mit unterschiedlichen Therapieschemata vergleichen, in die Nutzenbewertung eingehen können, wurde ein zweistufiges Vorgehen geplant. In der ersten Stufe sollte die Frage untersucht werden, ob das Therapieschema einen Einfluss auf den Therapieerfolg hat. Zu diesem Zweck sollten Studien betrachtet werden, in denen die verschiedenen Therapieschemata innerhalb einer Fixkombination verglichen wurden (Budesonid/Formoterol FD versus Budesonid/Formoterol AD bzw. Fluticason/Salmeterol FD versus Fluticason/Salmeterol AD). Nur wenn diese Studien zeigen, dass das Therapieschema keinen Einfluss auf das Therapieergebnis hat, sollten für den direkten Vergleich der Fixkombinationen auch Studien mit unterschiedlichen Therapieschemata herangezogen werden (Budesonid/Formoterol FD versus Fluticason/Salmeterol AD bzw. Budesonid/Formoterol AD versus Fluticason/Salmeterol FD).

Die Betrachtungen der ersten Stufe stellten eine methodische Fragestellung dar, deren Ergebnisse für das Fazit der Nutzenbewertung der ICS/LABA Fixkombinationen nicht relevant waren. Erst die ggf. durchzuführenden Untersuchungen der zweiten Stufe waren für die Nutzenbewertung von Bedeutung.

Um diese methodische Fragestellung im Bericht zur Nutzenbewertung zu berücksichtigen, wurde ein Amendment zum Berichtsplan formuliert (Amendment 1 vom 30.06.2006). Mit diesem Amendment wurde Abschnitt 3.2 des Berichtsplans vom 10.10.2005 wie folgt ergänzt (unterstrichener Text):

Die zu prüfenden Interventionen sind die inhalative Therapie mit fixen Kombinationen aus Budesonid und Formoterol bzw. Fluticason und Salmeterol bei Patienten mit Asthma bronchiale. Als Kontrollgruppe gelten jeweils die variablen Kombinationen der Einzelkomponenten der beiden Fixkombinationen. Dabei müssen die Einzelkomponenten in einer der Fixkombination vergleichbaren Dosierung (unveränderbare Dosierung im Verlauf der Studie oder definierte vergleichbare Dosis titration in beiden Gruppen) eingesetzt werden, bzw. es muss in beiden Gruppen eine z. B. Symptom-orientierte Dosisadaptation möglich sein.

Darüber hinaus können die beiden fixen Kombinationen auch direkt verglichen werden. Für den direkten Vergleich der fixen Kombinationen werden ebenfalls Studien betrachtet, in denen die Fixkombinationen in beiden Gruppen in vergleichbarer Dosierung (unveränderbare Dosierung im Verlauf der Studie oder definierte vergleichbare Dosis titration in beiden Gruppen) eingesetzt werden oder in denen in beiden Gruppen eine symptomorientierte Dosisadaptation möglich ist.

Außerdem soll untersucht werden, ob es beim Einsatz von Fixkombinationen einen Unterschied zwischen einem Therapieschema mit fester Dosierung (FD) und einem Therapieschema mit symptomorientierter Dosisadaptation (AD) gibt. Dazu sollen die Therapieschemata zunächst innerhalb einer Fixkombination verglichen werden (Budesonid/Formoterol FD versus Budesonid/Formoterol AD bzw. Fluticason/Salmeterol FD versus Fluticason/Salmeterol AD). Sollte beim Vergleich der Therapieschemata innerhalb einer Fixkombination ein Unterschied auftreten, werden Studien, in denen die Präparate mit unterschiedlichen Behandlungsregimes eingesetzt werden (Vergleich Budesonid/Formoterol FD versus Fluticason/Salmeterol AD bzw. Budesonid/Formoterol AD versus Fluticason/Salmeterol FD), nicht in die Bewertung mit einbezogen. In diesem Fall könnte ein ggf. auftretender Gruppenunterschied nicht eindeutig auf das eingesetzte Präparat bzw. auf das Therapieschema zurückgeführt werden. Wird beim Vergleich innerhalb der Fixkombinationen ein Unterschied zwischen den unterschiedlichen Behandlungsregimes nicht nachgewiesen, kann ein Vergleich Budesonid/Formoterol FD versus Fluticason/Salmeterol AD bzw. Budesonid/Formoterol AD versus Fluticason/Salmeterol FD durchgeführt werden.

Der Vergleich von Therapieschemata mit fester Dosierung (FD) mit Therapieschemata mit symptomadaptierter Dosierung (AD) innerhalb einer Fixkombination wird im Folgenden als methodische Nebenfragestellung bezeichnet. Die Methodik zur Bearbeitung dieser Nebenfragestellung wird in Abschnitt 4.6 beschrieben.

- *Begrifflichkeit für die Applikation von LABA und ICS in 2 separaten Inhalern*

Im Berichtsplan wurde für die Applikation von LABA und ICS in 2 separaten Inhalern der Begriff „variable Kombination“ verwendet. Um eine Verwechslung der Applikation in 2 separaten Inhalern mit einer variablen Dosierung zu vermeiden, wurde im Bericht der Begriff „freie Kombination“ für die separate Applikation von ICS und LABA eingesetzt und so von der „fixen Kombination“ als der Applikation beider Wirkstoffe in einem Inhaler abgesetzt. Diese Änderung wurde auch in den aus dem Berichtsplan übernommenen Abschnitten im Methodenteil durchgeführt.

- *Ergänzung der Therapieziele um „Therapiezufriedenheit“*

Da der patientenrelevante Endpunkt Therapiezufriedenheit im Berichtsplan noch nicht aufgeführt war, wurde der Bericht entsprechend ergänzt.

4.5.2 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts

Die Stellungnahmen zum Vorbericht führten nicht zu einer Änderung der im Berichtsplan einschließlich Amendment spezifizierten Methodik der Nutzenbewertung.

4.6 Vorgehen für die methodische Nebenfragestellung

4.6.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung (methodische Nebenfragestellung)

Zur Beantwortung der Nebenfragestellung wurden Studien herangezogen, in denen innerhalb einer Fixkombination (Form/Bud oder Salm/Flu) ein Therapieschema mit fester Dosierung mit einem Therapieschema mit symptomadaptierter Dosierung verglichen wurde. Als relevante Zielgröße wurde dabei die Häufigkeit von Exazerbationen betrachtet, da diese Größe für die Patienten besonders relevant ist. Die einzuschließenden Studienpopulationen, Studientypen und sonstigen Studiencharakteristika entsprachen denen der Hauptfragestellung. Für die Studienelektion ergaben sich somit folgende Einschlusskriterien:

Einschlusskriterien für die methodische Nebenfragestellung:

E 1	Indikation: Asthma bronchiale (wie in 4.1.1 beschrieben)		
E 2a	Intervention: inhalative fixe Kombinationstherapie von Budesonid und Formoterol in konstanter Dosierung	E 2b	Intervention: inhalative fixe Kombinationstherapie von Salmeterol und Fluticason in konstanter Dosierung
E 3a	Kontrollintervention: inhalative fixe Kombinationstherapie von Budesonid und Formoterol in symptomadaptierter Dosierung	E 3b	Intervention: inhalative fixe Kombinationstherapie von Salmeterol und Fluticason in symptomadaptierter Dosierung
E 4	Behandlungs- und Beobachtungsdauer mindestens 3 Monate (12 Wochen)		
E 5	Studiendesign: RCT		
E 6	Publikationssprache Deutsch, Englisch, Französisch, Niederländisch, Portugiesisch, Spanisch oder andere Publikationssprachen, wenn englischer Titel und englischer Abstrakt dieser Publikationen vorhanden sind, aus denen die Relevanz der Studie hervorgeht		

Die Ausschlusskriterien entsprachen denen der Hauptfragestellung (mit Beschränkung von A 2 auf das Vorliegen von Daten zu Exazerbationen).

Die Identifizierung potenziell relevanter Studien wurde durch Titel- und Abstrakt-Screening sowie Überprüfung potenziell relevanter Volltexte aus dem nach den bibliographischen Recherchen für die Hauptfragestellung zur Verfügung stehenden Studienpool vorgenommen. Das methodische Vorgehen entsprach dabei dem Vorgehen für die Hauptfragestellung.

4.6.2 Informationsbewertung (methodische Nebenfragestellung)

Das Vorgehen bei der Datenextraktion und Überprüfung der Datenkonsistenz und Studienqualität entsprach ebenfalls dem bei der Bearbeitung der Hauptfragestellung.

Bei der Bewertung der biometrischen Qualität der eingeschlossenen Studien wurden die gleichen Kategorien gewählt, wie für die Studien zur Beantwortung der Hauptfragestellung. Dabei war allerdings der Umstand zu beachten, dass ein Vergleich von fixen mit symptomadaptierten Therapieschemata nicht im Doppelblindversuch (verblindet: Behandler, Patient) durchführbar ist.

Die Charakterisierung der Studien erfolgte analog zur Charakterisierung der Studien für die Hauptfragestellung.

5 ERGEBNISSE

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliographischen Datenbanken und das Literaturscreening gemäß Ein-/Ausschlusskriterien für die Hauptfragestellung. Abbildung 2 bildet die Recherche für die Nebenfragestellung ab.

Nach elektronischem Duplikatausschluss ergab die Primärrecherche vom 12.10.2005 835 Treffer, von denen 816 nach Sichtung von Titel und Abstracts von beiden Reviewern im Konsens als sicher nicht relevant für die Hauptfragestellung ausgeschlossen wurden. Eine Nachrecherche am 06.07.2006 ergab 135 noch nicht in der Primärrecherche enthaltene Treffer, von denen 134 ebenfalls im Konsens als sicher nicht relevant ausgeschlossen wurden. Insgesamt wurden für die Hauptfragestellung 20 Volltexte gesichtet. Darunter befanden sich 3 Übersichtsarbeiten (1 Cochrane Review Protokoll, 1 systematischer Review, 1 umfangreicher narrativer Review – s. Anhang C), deren Literaturverzeichnissen keine Hinweise auf relevante Studienpublikationen, welche noch nicht durch die elektronischen Recherchen aufgefunden wurden, entnommen werden konnten. Von den übrigen 17 Referenzen entsprachen 10 Publikationen zu 9 Studien den Einschlusskriterien. Sieben Arbeiten wurden ausgeschlossen, da sie entweder nicht den Einschlusskriterien entsprachen oder ein Ausschlusskriterium erfüllten (Anhang B-1).

Nach Ergänzung des Berichtsplans durch das Amendment am 29.05.2006 wurde das Rechercheergebnis nach Studien, die einen Vergleich der Wirksamkeit der fixen Medikamentenkombination in fester Dosierung mit derjenigen in symptomadaptierter Dosis innerhalb einer Fixkombination vornahmen, durchsucht. Unter dieser Fragestellung waren 822 der 835 Treffer sicher nicht relevant. Unter den 13 verbliebenen Treffern, die im Volltext gesichtet wurden, befand sich ein umfangreicher narrativer Review, dessen Literaturverzeichnis ohne Ergebnis auf weitere relevante Einzelstudien durchgesehen wurde (Anhang C). Bei den Einzelstudien lag für eine keine Vollpublikation vor, bei einer Arbeit handelte es sich um eine Doppelpublikation ohne zusätzlichen Informationsgehalt (Anhang B-2). Zur Nebenfragestellung wurden insgesamt 10 Publikationen zu 8 Studien eingeschlossen (Liste der eingeschlossenen Studien: Anhang E).

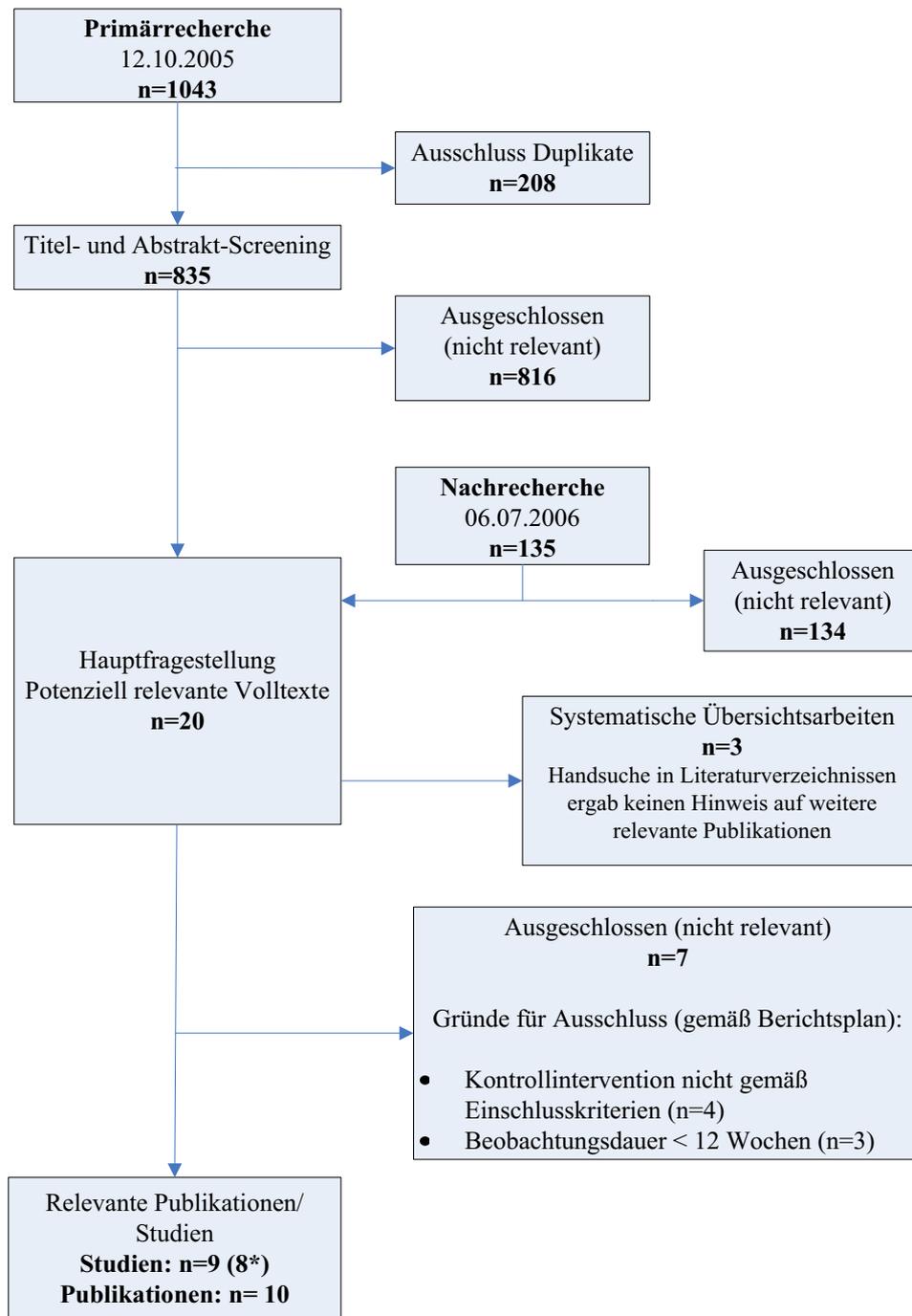


Abbildung 1: Bibliographische Literaturrecherche und Literaturscreening für die Hauptfragestellung

*: 2 Publikationen (Rosenhall 2003a+b) beschreiben eine Fortführung der Studien von Rosenhall 2002. Es war unklar, ob diese Follow-up-Phase als separate Studie geplant wurde

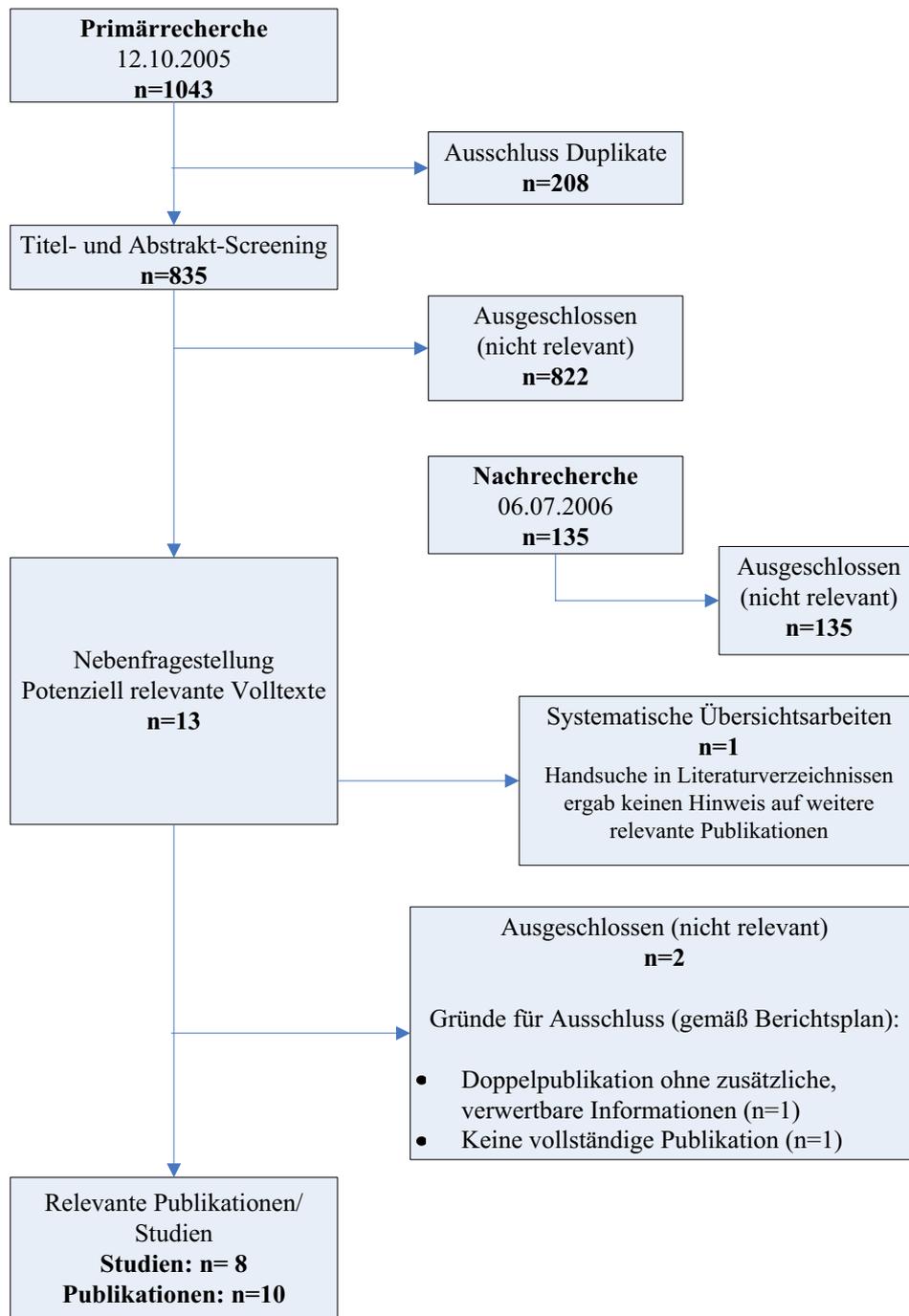


Abbildung 2: Bibliographische Literaturrecherche und Literaturscreening für die Nebenfragestellung

5.1.2 Studienregister

Über die Literaturrecherche in bibliographischen Datenbanken hinaus wurde in über das Internet verfügbaren allgemeinen Studienregistern sowie in Studienregistern der Hersteller von ICS/LABA Fixkombinationen nach veröffentlichten und unveröffentlichten Studien gesucht.

Die Recherche im Register ClinicalStudyResults.org (<http://www.clinicalstudyresults.org>, Zugriff am 16.06.2006) ergab ausschließlich Hinweise auf von GSK gesponserte Studien. Das Screening nach potenziell relevanten Studien wurde auf Basis des Studienregisters von GSK vorgenommen (siehe unten).

Im Register ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov>, Zugriff am 20.12.2005 und am 16.06.2006) wurden keine für die Bewertung der ICS/LABA Fixkombinationen relevanten abgeschlossenen Studien identifiziert.

Von den Herstellern der ICS/LABA Fixkombinationen führen die Firmen AstraZeneca und GSK ein firmenspezifisches Studienregister mit Ergebnissen abgeschlossener Studien. Die Firma Schwarz Pharma hat kein eigenes Studienregister.

Die Recherche in der Studienergebnisdatenbank von AstraZeneca ergab folgende Studien, die den Ein-/Ausschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung entsprachen (<http://www.astrazenecaclinicaltrials.com>, Zugriff am 15.12.2005 und am 16.06.2006):

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
SD-039-0349 [35]	Vollpublikation: Zetterström 2001 [36]
SD-039-0664 [37]	Vollpublikation: Rosenhall 2002 [38]
SD-039-0664(B) [39]	Vollpublikation: Rosenhall 2003a und b [40,41]
SD-039-0686 [42]	Vollpublikation: Aalbers 2004 [43]
SD-039-0689 [44]	Vollpublikation: Jenkins 2006 [45]

In der Studienergebnisdatenbank von GSK wurden folgende potenziell relevante Studien identifiziert (<http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp>, Zugriff am 15.12.2005 und am 05.04.2006):

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
SFCB3017 [46]	Vollpublikation: Bateman 1998 [47]
SFCB3018 [48]	Vollpublikation: Chapman 1999 [49]
SFCB3019 [50]	Vollpublikation: Aubier 1999 [51]
SFCB3020 [52]	Vollpublikation: Van den Berg 2000 [53]
SFCF4001 [54]	unpubliziert
SAM30003 [55]	Posterpublikation 2002: Autor nicht benannt
SAM40040 [56]	Abstraktpublikation: Dahl 2004 [57]
SAM40048 [58]	unpubliziert

Die Studien SFCB3017 bis 3020 sowie SAM40040 und SAM40048 konnten auf Basis der Information in den Berichten der Studienergebnisdatenbank und ggf. der dazu veröffentlichten Publikation als relevant für die Nutzenbewertung identifiziert werden. Für die Studien SFCF4001 und SAM30003 reichte die Information in den Berichten der Datenbank dazu nicht aus, deshalb wurden für diese Studien die vollständigen Studienberichte bei GSK angefragt. GSK stellte die Studienberichte zur Verfügung [59,60]. SFCF4001 und SAM30003 wurden auf Basis der Studienberichte aus der Bewertung ausgeschlossen (Anhang B-1). Studie SFCF4001 wurde ausgeschlossen, weil die Patienten in der Gruppe mit der freien Kombination von LABA und ICS nicht alle auf Salmeterol/Fluticason umgestellt wurden, sondern die Vorbehandlung mit verschiedenen ICS und LABA fortführten (Einschlusskriterium E 3b verletzt). Studie SAM30003 wurde ebenfalls wegen der Verletzung von Einschlusskriterium E 3b ausgeschlossen. In dieser Studie wurden in beiden Gruppen 2 verschiedene Dosierungen eingesetzt (Salm/Flu 50/250 und 50/500). Der Anteil der Patienten mit der hohen Dosierung war unter der Fixkombination geringfügig höher (59 %) als unter der freien Kombination (54 %). Die Auswertung wurde nicht stratifiziert nach Dosierung sondern ausschließlich gepoolt durchgeführt. Für die patientenrelevanten Endpunkte lagen keine Interaktionstests vor, die den Einfluss der Dosierung auf das Ergebnis überprüft hätten.

Das weitere Vorgehen bezüglich der im Studienergebnisregister identifizierten Studien wird in Abschnitt 5.1.4 (Anfrage an Hersteller) beschrieben.

5.1.3 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen

Eine Suche auf der EMEA-Internetseite (<http://www.emea.eu.int>, Zugriff 20.12.2005) ergab keine öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen für eine der in Deutschland zum Zeitpunkt des Projektbeginns zugelassenen Fixkombinationen.

Unter <http://www.fda.gov> (Zugriff am 16.06.2006) fanden sich Medical und Statistical Reviews des Zulassungsantrags für die Fixkombination Salmeterol/Fluticason der Firma GSK [61,62]. In folgendem Dokument wurden Hinweise auf Studien gefunden, die den Ein-/Ausschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung entsprachen:

- FDA Application No. 21-077 (Salmeterol xinafoate/Fluticasone propionate): Medical Review (vom 24.01.2000)

Dabei handelte es sich um Studien, die bereits in der bibliographischen Literaturrecherche identifiziert wurden:

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
SFCB3017	Vollpublikation: Bateman 1998 [47]
SFCB3018	Vollpublikation: Chapman 1999 [49]
SFCB3019	Vollpublikation: Aubier 1999 [51]
SFCB3020	Vollpublikation: Van den Berg 2000 [53]

Das Statistical Review dieses Zulassungsantrags (Datum: 20.01.2000) sowie ein Medical Review zusätzlicher Sicherheitsdaten (Datum: 23.08.2000) enthielten keine Informationen über Studien, die gemäß der für die vorliegende Bewertung gültigen Ein-/Ausschlusskriterien einzuschließen wären.

Für die Fixkombination Formoterol/Budesonid der Firma AstraZeneca lagen auf der Internetseite der FDA keine Zulassungsunterlagen vor.

5.1.4 Anfrage an Hersteller

Im Verlauf des Projekts wurden die Hersteller der in Deutschland zugelassenen Fixkombinationen aus LABA und ICS angeschrieben und um Informationen zu Studien mit ihren Präparaten gebeten. Für die Übermittlung von Informationen durch die Hersteller ist ein zweistufiger Prozess vorgesehen. In einer 1. Stufe stellt das Unternehmen eine vollständige Übersicht der Studien mit dem zu bewertenden Präparat zur Verfügung. Aus diesen

Übersichten identifiziert das IQWiG die für die Nutzenbewertung relevanten Studien. In einer 2. Stufe fragt das IQWiG dann dem CONSORT-Statement entsprechende Detailinformationen zu den relevanten Studien an. Basis für die Verwendung von Informationen der Hersteller in der Nutzenbewertung ist der Abschluss einer Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen.

AstraZeneca GmbH, Wedel, Deutschland

Nach einer ersten Bitte um Unterlagen zu Studien mit der Fixkombination Formoterol/Budesonid im April 2005 stellte AstraZeneca im August 2005 eine Liste der aus Sicht von AstraZeneca relevanten, veröffentlichten Studien zur Verfügung.

Im Dezember 2005 wurde AstraZeneca um den Abschluss der Vereinbarung zur Übermittlung von Studieninformationen und um eine vollständige Übersicht der (veröffentlichten und unveröffentlichten) Studien zu Formoterol/Budesonid gemäß Stufe 1 der Vereinbarung gebeten. Nach wiederholter Diskussion der abzuschließenden Vereinbarung mit dem IQWiG teilte AstraZeneca im März 2006 mit, die Vereinbarung nicht abschließen zu wollen, da alle für die Bewertung relevanten Informationen veröffentlicht seien und der Abschluss der Vereinbarung deshalb nicht notwendig sei. In der Folge wurden auch die in der Vereinbarung aufgeführten Dokumente zur vollständigen Übersicht der mit Formoterol/Budesonid durchgeführten Studien nicht an das IQWiG übermittelt.

Es bleibt deshalb unklar, ob dem IQWiG für die Nutzenbewertung eine vollständige Übersicht der Studien mit Formoterol/Budesonid vorlag und ob es über die veröffentlichten, in der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Studien hinaus weitere relevante Studien mit der Formoterol/Budesonid Fixkombination gibt.

GlaxoSmithKline GmbH und Co KG, München, Deutschland

Nach der ersten Anfrage nach Studienübersichten zur Fixkombination Salmeterol/Fluticason im April 2005 stellte GSK im August 2005 Auflistungen veröffentlichter und unveröffentlichter Studien zur Verfügung.

Im Oktober 2005 wurde zwischen dem IQWiG und GSK eine generelle, für alle Nutzenbewertungen gültige Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen abgeschlossen, die damit auch die vorliegende Nutzenbewertung abdeckte.

Im Dezember 2005 wurden die noch ausstehenden Unterlagen der 1. Stufe der Informationsübermittlung gemäß der Vereinbarung bei GSK angefragt. GSK stellte daraufhin im Januar 2006 Clinical Expert Reports und Clinical Overviews der aktuellen Zulassungsdossiers zur Verfügung und ergänzte die im August 2005 übermittelten Studienlisten.

Ein Review der Zulassungsdokumente und der Studienlisten identifizierte folgende Studien, die den Ein-/Ausschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung entsprachen:

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
SFCB3017	Vollpublikation: Bateman 1998 [47]
SFCB3018	Vollpublikation: Chapman 1999 [49]
SFCB3019	Vollpublikation: Aubier 1999 [51]
SFCB3020	Vollpublikation: Van den Berg 2000 [53]
SAM40040	Abstraktpublikation: Dahl 2004 [57]
SAM40048	unpubliziert

Die Mehrzahl der eingeschlossenen Studien war bereits in der Literaturrecherche identifiziert worden. Information zu diesen Studien war außerdem in der GSK Studienergebnisdatenbank verfügbar (siehe Abschnitt 5.1.2). Die in den Publikationen präsentierten Daten dieser Studien wurden für den vorliegenden Bericht durch Ergebnisse aus der Studienergebnisdatenbank ergänzt.

Die Studie SAM40040 war während des Literaturscreenings ausgeschlossen worden, weil keine Vollpublikation vorlag. Auch die Informationen im Bericht der Studienergebnisdatenbank waren nicht ausreichend, um die Studie bewerten zu können [56]. Die Studie SAM40048 war bis auf den Bericht in der Studienergebnisdatenbank unpubliziert [58]. Um die Studien in die Bewertung einschließen zu können, wurden die vollständigen Studienberichte bei GSK angefragt. Die Berichte wurden von GSK zur Verfügung gestellt, so dass die Studien in die Bewertung eingehen konnten [63,64]. Eine kurze Beschreibung der beiden Studien findet sich in Anhang D. Da die wesentlichen Informationen für diese Studien aus den Studienberichten stammen, wird auch die Studie mit der Abstraktpublikation im weiteren Bericht mit der Protokollnummer bezeichnet und nicht mit dem Namen des Autors des Abstrakts.

Im Lauf der Projektbearbeitung ergaben sich Fragen zu den Studien SFCB3018 bis 3020, die sich aus den Publikationen und den Berichten der Studienergebnisdatenbank nicht eindeutig klären ließen. Das IQWiG fragte deshalb die vollständigen Studienberichte bei GSK an. GSK stellte die Studienberichte zur Verfügung, so dass für den vorliegenden Bericht zusätzliche bisher unveröffentlichte Informationen verwendet werden konnten [65-68]. Für alle Studien

werden Informationen, die nicht aus den Publikationen der Studien sondern aus unveröffentlichten Studienberichten stammen, im Bericht gesondert gekennzeichnet.

Schwarz Pharma Deutschland GmbH, Monheim, Deutschland

Schwarz Pharma teilte auf Anfrage vom 15.12.2005 mit, dass das Präparat atmadisc® (Salmeterol/Fluticason) in Lizenz vermarktet werde und identisch mit dem Präparat Viani® der Firma GSK sei. Eigene Studien zu atmadisc® habe Schwarz Pharma nicht durchgeführt. Deshalb wurden keine weiteren Anfragen an Schwarz Pharma gerichtet.

5.1.5 Anfrage an Autoren

Da es sich bei allen Studien um von den Unternehmen AstraZeneca bzw. GSK gesponserte Studien handelte, wurden die Unternehmen als Ansprechpartner für die Studien angesehen und für den Vorbericht keine Anfragen an Autoren von Publikationen gerichtet.

Während der Erstellung des Abschlussberichts wurde eine offene Frage zu den verwendeten Inhalatoren in der Gruppe mit der freien Kombination aus Formoterol und Budesonid mit den Autoren der Studie von Jenkins 2006 geklärt. Die Autoren spezifizierten die in dieser Gruppe verwendeten Inhalatoren als Turbohaler®.

5.1.6 Informationen aus der Anhörung

Aus der Anhörung ergaben sich folgende für die Nutzenbewertung relevante Informationen:

- Zusatzinformationen zur Methodik der Studie Aubier 1999 sowie zur Berichterstattung der Studie SAM40048, die in die Bewertung der Studien- und Publikationsqualität eingingen (Tabelle 9: Studien- und Publikationsqualität)
- zusätzliche post-hoc Analysen zum Gruppenvergleich für den Asthma-Symptom-Score, die symptomfreien Tage und die Tage ohne Bedarfsmedikation für Studie SAM40048 (Tabelle 29, Tabelle 30 und Tabelle 31)

Weitere im Rahmen der Stellungnahmen und der wissenschaftlichen Erörterung vorgebrachten Aspekte werden im Abschnitt 6 „Diskussion“ aufgegriffen.

5.1.7 Resultierender Studienpool

Um die Übersichtlichkeit des Berichts zu verbessern, wurde der Studienpool gemäß der Einzelfragestellungen der Nutzenbewertung strukturiert. Die folgenden Abschnitte stellen die Fragestellungen und damit verbundene Überlegungen zum Studiendesign vor.

Hauptfragestellung

Die Nutzenbewertung umfasst die Bearbeitung von zwei Teilaspekten: Im ersten Schritt ist zu klären, ob der Einsatz der fixen Kombination von LABA und ICS in der Behandlung des Asthmas zu vergleichbaren, besseren oder schlechteren Erfolgen bei vergleichbaren, besseren oder schlechteren Raten an unerwünschten Ereignissen führt, als der Einsatz der freien Kombination in äquivalenter Dosierung. Das geeignete Studiendesign zur Beantwortung dieser Fragestellung ist die randomisierte kontrollierte Doppelblindstudie. Die Verblindung der Patienten und der Behandler hinsichtlich der notwendigen Benutzung von einem bzw. zwei Inhalationsgeräten wird durch die Double-dummy-Technik erreicht. Dieses Studiendesign ist allerdings nicht geeignet, den Einfluss der „Compliance“ auf das Behandlungsergebnis zu untersuchen, da ein potenzieller Vorteil der Anwendung nur eines Inhalationsgerätes (Fixkombination) gegenüber der Verwendung von zwei Geräten (freie Kombination) in Double-dummy-Studien für den Patienten nicht erlebbar wird. Um den Einfluss der Compliance auf das Behandlungsergebnis zu analysieren, müssten die Ergebnisse offener, randomisierter kontrollierter Studien herangezogen werden. Da Arbeiten, deren Ziel es war, den Einfluss einer potenziell verbesserten Compliance zu untersuchen, im Rechercheergebnis nicht enthalten waren, konnte dieser Aspekt in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht geklärt werden. Die offenen Studien von Rosenhall hatten eine Untersuchung der Sicherheit der Fixkombination zum Ziel.

Im zweiten Schritt ist zu klären, ob eine der fixen Kombinationen (Form/Bud oder Salm/Flu) der anderen hinsichtlich der Nutzen-Schaden-Relation überlegen ist. Auch diese Fragestellung wird optimalerweise in randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudien untersucht. Die Verwendung der Double-dummy-Technik ist zur Verblindung von Patienten und Behandler erforderlich, da die beiden Fixkombinationen in unterschiedlichen Inhalationsgeräten verabreicht werden (Form/Bud: Turbohaler®; Salm/Flu: Diskus®).

Methodische Nebenfragestellung

Die methodische Nebenfragestellung (siehe Abschnitt 4.5.1) soll klären, ob innerhalb einer Fixkombination die Behandlung in einer symptomorientierten Dosisanpassung der Behandlung in konstanter Dosierung überlegen ist. Auch diese Fragestellung wird am besten in randomisierten kontrollierten Studien untersucht. Allerdings ist eine Verblindung von Patienten und Behandler nicht möglich, da die Behandlung in den beiden zu vergleichenden Studienarmen unterschiedlichen Managementplänen folgen muss. In den offenen Studien sind geeignete Maßnahmen notwendig, um eine mögliche Verzerrung durch das offene Design zu minimieren (z. B. verblindete Endpunkterhebung).

Studienpool für die Hauptfragestellung

Tabelle 2, Tabelle 3 und Tabelle 4 zeigen den aus den verschiedenen Suchschritten resultierenden Studienpool für die Teilaspekte der Hauptfragestellung:

- Formoterol/Budesonid fixe Kombination (Form/Bud) versus Formoterol/Budesonid freie Kombination (Form+Bud)
- Salmeterol/Fluticason fixe Kombination (Salm/Flu) versus Salmeterol/Fluticason freie Kombination (Salm+Flu)
- Formoterol/Budesonid fixe Kombination (Form/Bud) versus Salmeterol/Fluticason fixe Kombination (Salm/Flu)

Innerhalb der Vergleiche wurden Studien nach Alter der Studienpopulation gruppiert: Kinder, Jugendliche und Erwachsene, Erwachsene.

Tabelle 2: Studienpool zum Vergleich Form/Bud vs. Form+Bud

Studien mit Jugendlichen und Erwachsenen (≥12 Jahre)	Identifiziert durch	Einschluss in den Bericht
Jenkins 2006 [44,45]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Studien mit Erwachsenen (≥18 Jahre)		
Zetterström 2001 [35,36]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Rosenhall 2002 [37,38]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Rosenhall 2003a+b ^a [39-41]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
a: Bei den Publikationen der Rosenhall 2003a+b handelt es sich um die sechsmonatige Fortführung der schwedischen Studienzentren der Studie von Rosenhall 2002		

Tabelle 3: Studienpool zum Vergleich Salm/Flu vs. Salm+Flu

Studien mit Jugendlichen und Erwachsenen (≥12 Jahre)	Identifiziert durch	Einschluss in den Bericht
Aubier 1999 [50,51,67]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Bateman 1998 [46,47,65]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Chapman 1999 [48,49,66]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Studien mit Kindern (4-11 Jahre)		
van den Berg 2000 [52,53,68]	Bibliographische Literaturrecherche	ja

Tabelle 4: Studienpool zum Vergleich Form/Bud vs. Salm/Flu

Studien mit Jugendlichen und Erwachsenen (≥12 Jahre)	Identifiziert durch	Einschluss in den Bericht
Aalbers 2004 (Arm 1 und 2) [42,51]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
SAM40040 2004 [56,63]	Studienergebnisdatenbank GlaxoSmithKline	ja
SAM40048 2003 [58,64]	Studienergebnisdatenbank GlaxoSmithKline	ja

Studienpool für die methodische Nebenfragestellung

Der Studienpool für die methodische Nebenfragestellung ist in Tabelle 5 dargestellt:

- Formoterol/Budesonid fixe Kombination in symptomadaptierter Dosierung (Form/Bud AD) versus Formoterol/Budesonid fixe Kombination in fixer Dosierung (Form/Bud FD)

Für den Vergleich Salmeterol/Fluticason fixe Kombination in symptomadaptierter Dosierung (Salm/Flu AD) versus Salmeterol/Fluticason fixe Kombination in fixer Dosierung (Salm/Flu FD) wurden keine Studien gefunden.

Tabelle 5: Studienpool zum Vergleich Form/Bud AD vs. Form/Bud FD

Studien mit Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen (≥6 Jahre)	Identifiziert durch	Einschluss in den Bericht
Canonica 2004 [69]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Studien mit Jugendlichen und Erwachsenen (≥12 Jahre)		
Aalbers 2004 (Arm 2 und 3) [43]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Fitzgerald 2003 [70]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Holt 2005 [71]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Leuppi 2003 [72]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Ställberg 2003 [73]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Studien mit Erwachsenen (≥18 Jahre)		
Buhl 2004, Brüggjenjürgen 2004 [74,75]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Ind 2004, Price 2004 [76,77]	Bibliographische Literaturrecherche	ja

Der Studienpool zur Nutzenbewertung der fixen Kombination von LABA mit ICS setzt sich demnach wie in Abbildung 3 beschrieben zusammen.

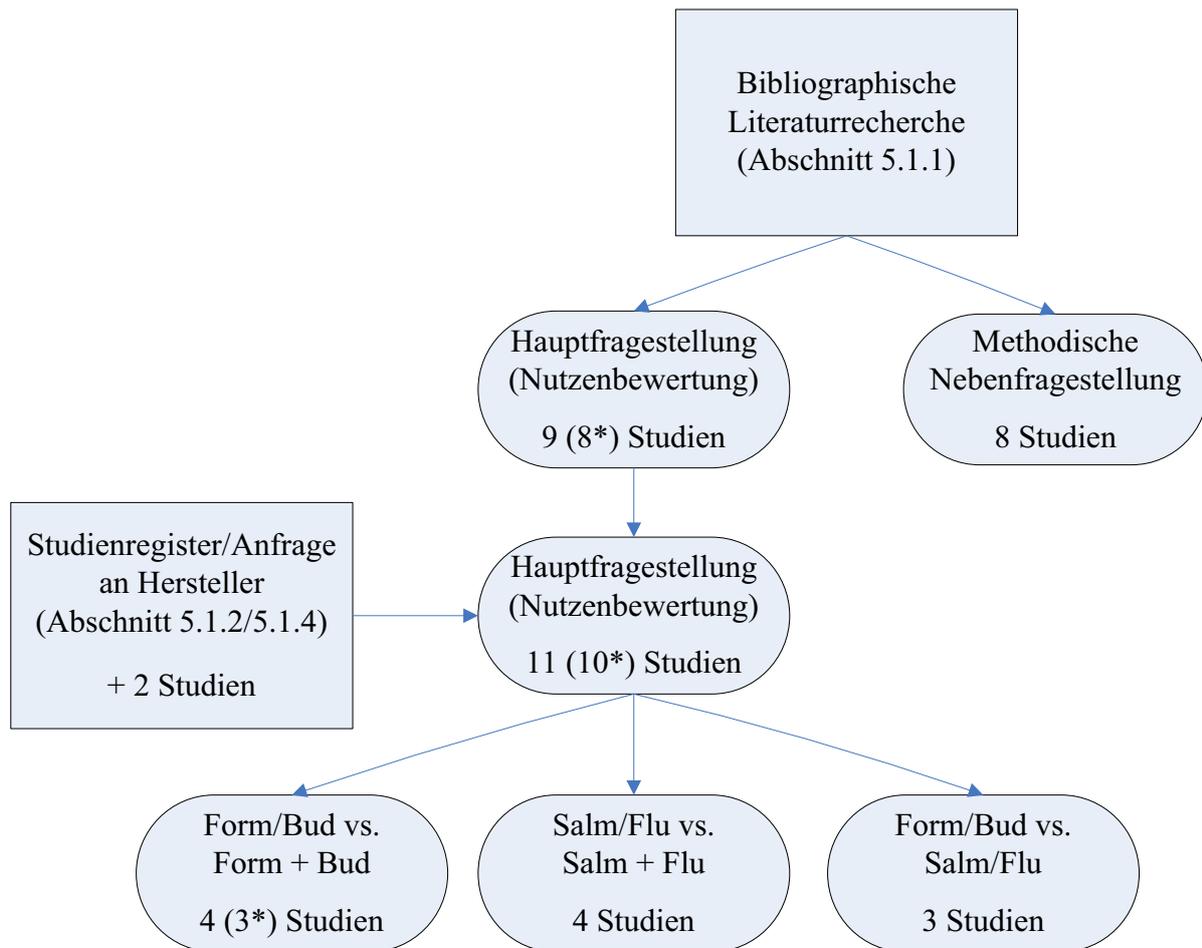


Abbildung 3: Studienpool der Nutzenbewertung der ICS/LABA-Fixkombinationen

*: 2 Publikationen (Rosenhall 2003a+b) beschreiben eine Fortführung der Studien von Rosenhall 2002. Es war unklar, ob diese Extension als separate Studie geplant wurde

Innerhalb des Vergleichs Form/Bud vs. Form+Bud beschreiben die 2 Publikationen von Rosenhall aus dem Jahr 2003 eine Fortführung der Behandlung und Beobachtung der Patienten in den schwedischen Zentren der Studie von Rosenhall 2002. Es war unklar, ob diese Extension als separate Studie geplant wurde. In den folgenden Abschnitten werden die Publikationen von Rosenhall 2002 und von Rosenhall 2003a+b dennoch als 2 separate Studien beschrieben.

Die Einteilung nach Vergleichen wird bei der folgenden detaillierten Besprechung der Studien und ihrer Ergebnisse beibehalten. Die Daten zur Hauptfragestellung der Nutzenbewertung werden im folgenden Textteil des Berichts präsentiert. Studienbeschreibung und Ergebnisdarstellung für die methodische Nebenfragestellung erfolgen im Anhang F.

Ergebnis der methodischen Nebenfragestellung

Die Auswertung der Studien zur Nebenfragestellung ergab, dass innerhalb der Fixkombination Form/Bud eine feste Dosierung andere Effekte hat als eine symptomadaptierte Dosierung (siehe Anhang F). Studien, in denen die beiden zu untersuchenden Fixkombinationen in verschiedenen Therapieschemata gegeben wurden (Budesonid/Formoterol FD versus Fluticason/Salmeterol AD bzw. Budesonid/Formoterol AD versus Fluticason/Salmeterol FD), wurden deshalb nicht für den direkten Vergleich der Fixkombinationen aufgenommen. In diesen Studien wären die Effekte der Testsubstanz und die des Therapieschemas nicht zu trennen (siehe Abschnitt 4.5.1).

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Die Darstellung der eingeschlossenen Studien folgt der Gliederung in die Vergleiche

- a) Formoterol/Budesonid versus Formoterol+Budesonid
- b) Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason und
- c) Formoterol/Budesonid versus Salmeterol/Fluticason

Insgesamt wurden wie in Tabelle 6 angegeben 11 Studien für die Hauptfragestellungen berücksichtigt. Dabei betreffen 3 Publikationen von Rosenhall et al. (2002, 2003a+b) eine Studie und deren Extension. Die Publikationen von Rosenhall aus 2003 beziehen sich auf eine schwedische Subpopulation der Studie Rosenhall 2002, die für 6 weitere Monate fortgeführt wurde. Es bleibt unklar, ob diese Extension als separate Studien geplant wurde. In den folgenden Abschnitten werden diese Arbeiten als 2 Studien beschrieben.

Die dreiarmlige Studie von Aalbers 2004 wurde unter 2 Gesichtspunkten, nämlich dem Vergleich Formoterol/Budesonid versus Salmeterol/Fluticason und dem Vergleich Formoterol/Budesonid FD versus Formoterol/Budesonid AD (methodische Nebenfragestellung, siehe Anhang F) betrachtet.

Die betrachteten Studien haben unterschiedliche Altersgruppen untersucht, nämlich Kinder, Jugendliche und Erwachsene, oder Erwachsene. Alle Studien waren RCTs und haben einen Parallelgruppenvergleich unter Einschluss mehrerer Zentren (multizentrisch) durchgeführt.

In den 4 Studien des Vergleichs Salm/Flu versus Salm+Flu wurden für den primären Zielparameter morgendlicher PEF als Äquivalenzstudien analysiert, für die sekundären Zielparameter dieser Studien wurde keine Äquivalenzbereiche definiert. Innerhalb des Vergleichs Form/Bud versus Form+Bud wurde für die Studien von Rosenhall keine Hypothese formuliert. In diesen Studien standen Sicherheitsaspekte im Vordergrund, die nach Angaben der Autoren deskriptiv analysiert wurden. In allen anderen Studien wurde getestet, ob Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vorlagen.

a) Formoterol/Budesonid versus Formoterol+Budesonid

Zur Untersuchung des Vergleichs Formoterol/Budesonid versus Formoterol+Budesonid standen 2 verblindete Studien (Jenkins 2006, Zetterström 2001) zur Verfügung. Die Untersuchungen bei Erwachsenen von Rosenhall waren nicht verblindet, was letztendlich auch als Einschränkung der Studienqualität gewertet wurde. In den 4 Studien wurden insgesamt 1165 Patienten aus zahlreichen europäischen Zentren eingeschlossen. Die Run-in-

Phase betrug mindestens 2 Wochen und die Behandlungs-/Beobachtungsdauer mindestens 12 (Jenkins 2006, Zetterström 2001) und längstens 52 Wochen (Rosenhall 2003a+b). Als primäre Zielgröße wurde bei Jenkins 2006 und Zetterström 2001 der morgendliche PEF angegeben. Der primäre Endpunkt in den Rosenhall Publikationen (2002, 2003a+b) war nicht explizit angegeben. Wirksamkeit wurde allerdings als sekundärer Endpunkt definiert, so dass der Schluss gezogen werden kann, dass die Analyse der Sicherheitsaspekte im Vordergrund stand. Dies hat auch Implikationen für die Frage der Fallzahlberechnung. Asthma-Exazerbationen, Asthma-Symptome und unerwünschte Ereignisse wurden in allen Studien berichtet. Der im Bericht ergänzend zu den patientenrelevanten Endpunkten dargestellte Lungenfunktionsparameter FEV₁ wurde ebenfalls in allen Studien berichtet.

b) Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason

Zur Untersuchung des Vergleichs Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason standen 3 Studien bei Jugendlichen und Erwachsenen (Aubier 1999, Bateman 1998, Chapman 1999) sowie 1 Studie bei Kindern (van den Berg 2000) zur Verfügung. Alle Studien waren doppelblinde (double dummy), multizentrische Parallelgruppenvergleiche. In den 4 Studien wurden insgesamt 1375 Patienten aus insgesamt 177 europäischen Zentren sowie Südafrika (Bateman 1998, van den Berg 2000) eingeschlossen. Die Run-in-Phase betrug einheitlich 2 Wochen und die Beobachtungsdauer 12 (Bateman 1998, van den Berg 2000) bzw. 28 Wochen (Aubier 1999, Chapman 1999). Als primäre Zielgröße wurde einheitlich der mittlere morgendliche PEF angegeben. Als weitere Zielgrößen wurden ebenfalls einheitlich ein Asthma-Symptom-Score (Tag/Nacht), der Gebrauch von Bedarfsmedikation (Tag/Nacht) sowie unerwünschte Ereignisse dargestellt. Der im Bericht ergänzend zu den patientenrelevanten Endpunkten dargestellte Lungenfunktionsparameter FEV₁ wurde ebenfalls in allen Studien berichtet.

c) Formoterol/Budesonid versus Salmeterol/Fluticason

Zur Untersuchung des Vergleichs Formoterol/Budesonid versus Salmeterol/Fluticason standen 1 publizierte Studie (Aalbers 2004) und 2 Studienberichte unpublizierter Studien der Firma GSK (SAM40040 2004, SAM40048 2003) zur Verfügung, die alle Jugendliche und Erwachsene untersucht hatten. Zwei Studien waren doppelblinde (double dummy), multizentrische Parallelgruppenvergleiche, eine Studie war sequentiell doppelblind (double dummy)/offen mit parallelen Gruppen. In die 3 Studien wurden insgesamt 2084 Patienten aus insgesamt 298 europäischen Zentren eingeschlossen. Die Run-in-Phase betrug 10-14 Tage bei Aalbers 2004 und ansonsten 2 Wochen. Die Beobachtungsdauer betrug 12 (SAM40048 2003) bzw. 24 Wochen (SAM40040 2004) und 1 Monat bei Aalbers 2004. In der letztgenannten Studie schloss sich eine offene Phase von 6 Monaten an, so dass die geforderte Mindeststudiendauer von 12 Wochen erreicht wurde. Die primären Zielgrößen waren zwischen den Studien unterschiedlich. Bei Aalbers 2004 war dies eine zusammengesetzte Zielgröße (Well Controlled Asthma Week) und in den Studien SAM40040 2004 bzw.

SAM40048 2003 die mittlere Rate von Asthma-Exazerbationen bzw. die Veränderung des FEV₁. Als weitere Zielgrößen wurden ein Asthma-Symptom-Score (Tag/Nacht), der Gebrauch von Bedarfsmedikation und unerwünschte Ereignisse berichtet. Daten zu dem im Bericht ergänzend zu den patientenrelevanten Endpunkten dargestellten Lungenfunktionsparameter FEV₁ lagen ebenfalls in allen Studien vor.

Tabelle 6: Eingeschlossene Studien, Hauptfragestellung

Prüfmedikament Studienpopulation Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort, Zentren und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien in den Studien^a
Formoterol/Budesonid versus Formoterol+Budesonid					
Jugendliche und Erwachsene					
Jenkins 2006	RCT, doppelblind, double- dummy, parallel, multizentrisch	Run-in: 2 W Behandlung: 12 W Wirksamkeit 24 W Sicherheit ^b Follow-up ^c : -	Gesamtzahl: 341 ^d 226 (Form/Bud) 115 (Form+Bud)	Ort: Australien, Tschechien, Polen, Frankreich, Spanien, Österreich Zentren: 54 Zeitraum: unklar	Primäre Zielgröße: morgendliche PEFR Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome: (symptomfreie Tage, Asthma-Kontrolle, Symptom-Score, Gebrauch von Bedarfsmedikation); Exazerbationen; unerwünschte Ereignisse; FEV ₁
Erwachsene					
Zetterström 2001	RCT, doppelblind, double- dummy, parallel, multizentrisch	Run-in: 2 W Behandlung: 12 W Follow-up: -	Gesamtzahl: 238 123 (Form/Bud) 115 (Form+Bud) + 1 weitere Gruppe: 124 (Bud)	Ort: Deutschland, Finnland, Irland, Norwegen, Schweden, Spanien, Zentren: 59 Zeitraum: unklar	Primäre Zielgröße: morgendliche PEFR Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome: (symptomfreie Tage, Asthma-Kontrolle, Symptom-Score, Gebrauch von Bedarfsmedikation, nächtliches Asthma- bedingtes Erwachen); Exazerbationen; unerwünschte Ereignisse; FEV ₁
Rosenhall 2002	RCT, offen, parallel, multizentrisch	Run-in: ≥ 2 W ^e Behandlung: 26 W Follow-up: -	Gesamtzahl: 586 390 (Form/Bud) 196 (Form+Bud)	Ort: Dänemark, Schweden, Norwegen, Finnland Zentren: nicht berichtet Zeitraum: unklar	Primäre Zielgröße: unerwünschte Ereignisse Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (Asthma-Kontrolle); Exazerbationen; HRQL/Aktivitäten des täglichen Lebens; FEV ₁

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien, Hauptfragestellung

Prüfmedikament Studienpopulation Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort, Zentren und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien in den Studien^a
Formoterol/Budesonid versus Formoterol+Budesonid					
<i>Erwachsene</i>					
Rosenhall 2003a+b (Schwedische Subpopulation der Studie Rosenhall 2002 für 6 M weiter geführt)	RCT, offen, parallel, multizentrisch	Run-in: ≥ 2 W ^c Behandlung: 52 W Follow-up: -	Gesamtzahl: 321 218 (Form/Bud) 103 (Form+Bud)	Ort: Schweden Zentren: 29 Zeitraum: unklar	Primäre Zielgröße: unerwünschte Ereignisse Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (Asthma-Kontrolle); Exazerbationen; Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen; HRQL/Aktivitäten des täglichen Lebens; FEV ₁
Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason					
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>					
Aubier 1999	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel, multizentrisch	Run-in: 2 W Behandlung: 28 W Follow-up: 2 W	Gesamtzahl: 338 167 (Salm/Flu) 171 (Salm+Flu) + 1 weitere Gruppe 165 (Flu)	Ort: <i>Deutschland, Frankreich, Niederlande</i> , Zentren: 55 Zeitraum: 31.05.1996-10.11.1997	Primäre Zielgröße: morgendliche PEFR Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (Symptom-Score, Gebrauch von Bedarfsmedikation); unerwünschte Ereignisse; Schlaf-Score; Aktivitäten des täglichen Lebens; Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen; Therapiezufriedenheit; FEV ₁

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien, Hauptfragestellung

Prüfmedikament Studienpopulation Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort, Zentren und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien in den Studien^a
Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason					
Jugendliche und Erwachsene					
Bateman 1998	RCT, doppelblind, double- dummy, parallel, multizentrisch	Run-in: 2 W Behandlung: 12 W Follow-up: 2 W	Gesamtzahl: 244 121 (Salm/Flu) 123 (Salm+Flu)	Ort: <i>Großbritannien, Spanien, Südafrika, Portugal,</i> Zentren: 44 Zeitraum: 17.07.1996- 09.05.1997	Primäre Zielgröße: morgendliche PEFR Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (Symptom-Score, Gebrauch von Bedarfsmedikation); unerwünschte Ereignisse; FEV ₁
Chapman 1999	RCT, doppelblind, double- dummy, parallel, multizentrisch	Run-in: 2 W Behandlung: 28 W Follow-up: 2 W	Gesamtzahl: 371 180 (Salm/Flu) 191 (Salm+Flu)	Ort: <i>Kanada, Dänemark, Finnland, Norwegen, Schweden</i> Zentren: 43 Zeitraum: 03.07.1996- 23.07.1997	Primäre Zielgröße: morgendliche PEFR Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (Symptom-Score, Gebrauch von Bedarfsmedikation); unerwünschte Ereignisse; FEV ₁
Kinder					
van den Berg 2000	RCT, doppelblind, double- dummy, parallel, multizentrisch	Run-in: 2 W Behandlung: 12 W Follow-up: 2 W	Gesamtzahl: 257 125 (Salm/Flu) 132 (Salm+Flu)	Ort: <i>Estland, Finnland, Litauen, Niederlande, Norwegen, Portugal, Spanien, Südafrika, Schweden</i> Zentren: 35; Zeitraum: 11/96-09/97	Primäre Zielgröße: morgendliche PEFR Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (Symptom-Score, Gebrauch von Bedarfsmedikation); unerwünschte Ereignisse; FEV ₁

Tabelle 6 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien, Hauptfragestellung

Prüfmedikament Studienpopulation Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort, Zentren und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien in den Studien^a
Formoterol/Budesonid versus Salmeterol/Fluticason					
Jugendliche und Erwachsene					
Aalbers 2004 (Arm 2 und 3)	RCT, doppelblind, double- dummy, parallel, multi- zentrisch mit angeschlossener offener Phase	Run-in: 10-14 Tage doppelblinde Phase: 1 M offen Phase: 6 M Follow-up: -	Gesamtzahl: 439 ^f 215 (Form/Bud) 224 (Salm/Flu)	Ort: Dänemark, Finnland, Deutschland, Norwegen, Schweden, Niederlande Zentren: 93 Zeitraum: 10.10.2001- 21.12.2002	Primäre Zielgröße: Zusammengesetzte Zielgröße WCAW (Well Controlled Asthma Week) Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (Symptom-Score, Gebrauch von Bedarfsmedikation); Exazerbationen; unerwünschte Ereignisse; FEV ₁
SAM40040 2004	RCT, doppelblind, double- dummy, parallel, multizentrisch	Run-in: 2 W Behandlung: 24 W Follow-up: 1 W (optional)	Gesamtzahl: 1397 700 (Form/Bud) 697 (Salm/Flu)	Ort: 18 europäische Länder Zentren: 178 Zeitraum: 26.11.2001- 13.01.2003	Primäre Zielgröße: Asthma- Exazerbationsrate Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome: (Symptom-Score, Gebrauch von Bedarfsmedikation); unerwünschte Ereignisse; FEV ₁
SAM40048 2003	RCT, doppelblind, double- dummy, parallel, multizentrisch	Run-in: 2 W Behandlung: 12 W Follow-up: -	Gesamtzahl: 248 127 (Form/Bud) 121 (Salm/Flu)	Ort: Deutschland, Zentren: 27 Zeitraum: 16.08.2001- 02.09.2002	Primäre Zielgröße: FEV ₁ (Veränderung in % vom Sollwert) Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (Symptom-Score), Gebrauch von Bedarfsmedikation); unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien, Hauptfragestellung

<p>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller, Angaben zu SAM40040 und SAM40048 stammen vollständig aus Studienberichten der Hersteller</p> <p>a: primäre Zielkriterien sowie Zielkriterien, die den im Berichtsplan spezifizierten Therapiezielen zuzuordnen sind</p> <p>b: Efficacy Auswertung nach 12 Wochen, Safety Auswertung nach 24 Wochen</p> <p>c: Follow-up: Nachbeobachtung nach Beendigung der Studienbehandlung</p> <p>d: Es existiert eine weitere Gruppe mit alleiniger ICS-Therapie Woche 0-12, Woche 13-24 randomisiert auf Formoterol/Budesonid bzw. Formoterol + Budesonid</p> <p>e: keine eindeutige zeitliche Abgrenzung der Run-in-Phase</p> <p>f: Es existiert eine weitere Gruppe mit adaptierbarer Formoterol/Budesonid-Dosierung</p> <p>Bud: Budesonid; FEV₁: Einsekundenkapazität; Form: Formoterol; Flu: Fluticasonpropionat; HRQL: Health related Quality of Life; M: Monat; PEFR: Peak Expiratory Flow Rate; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; Salm: Salmeterol; W: Woche; WCAW: Well Controlled Asthma Week</p>

Die *antiasthmatische Therapie* wird wiederum getrennt für die 3 Vergleiche dargestellt (Tabelle 7).

a) Formoterol/Budesonid versus Formoterol+Budesonid

In allen 3 Studien wurde die Prüfmedikation in den jeweiligen Gruppen in identischer Dosierung gegeben, allerdings war die Dosis in der Studie von Jenkins 2006 mit 9/320 µg 2 Inhalationen bid (36/1280 µg Formoterol/Budesonid pro Tag) doppelt so hoch wie in den Studien von Rosenhall 2002/2003a+b und Zetterström 2001 (4,5/160 µg 2 Inhalationen bid; 18/640 µg Formoterol/Budesonid pro Tag). In allen Studien wurde in beiden Gruppen ein Turbohaler[®] Pulver-Inhalationssystem eingesetzt. Studien, in denen die Formoterol/Budesonid Fixkombination im Turbohaler[®] mit der freien Kombination in anderen Inhalationssystemen verglichen wurde, wurden nicht identifiziert.

Die Vorbehandlung mit ICS und Weiterführung dieser Therapie in der Run-in-Phase war in allen Studien vergleichbar. Allerdings schloss die Studie von Rosenhall 2002/2003a+b auch explizit den täglichen Gebrauch von kurz- oder langwirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten in der Vorbehandlungsphase ein. Die Benutzung von kurzwirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten war in allen Studien in der Run-in-Phase und in der Behandlungsphase erlaubt. Darüber hinaus waren in den Studien von Rosenhall 2002 und Rosenhall 2003a+b weitere Behandlungen zugelassen (orale Steroide, Anticholinergika, Antihistaminika und lokale Steroide, Beta-2-Rezeptoragonisten und Cromoglicat).

b) Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason

In allen Studien wurde die Prüfmedikation in den jeweiligen Gruppen in identischer Dosierung gegeben. Dabei war die Dosis des LABA Salmeterol mit 50 µg bid (100 µg/Tag) in allen Studien gleich. Die Dosierung des ICS Fluticason unterschied sich allerdings und betrug 100 µg bid (200 µg/Tag) in den Studien von Bateman 1998 und van den Berg 2000, 250 µg bid (500 µg/Tag) bei Chapman 1999 und 500 µg bid (1000 µg/Tag) bei Aubier 1999. In allen Studien wurde in beiden Gruppen ein Diskus[®] Pulver-Inhalationssystem eingesetzt. Studien, in denen die Salmeterol/Fluticason Fixkombination im Diskus[®] mit der freien Kombination in anderen Inhalationssystemen verglichen wurde, wurden nicht identifiziert.

Die Vorbehandlung bestand in allen Studien aus ICS, die in der Kinderstudie (van den Berg 2000) über eine Dauer von 4 Wochen und ansonsten über 12 Wochen gegeben worden sein mussten. Entsprechend den Dosierungsunterschieden für die Prüfmedikation unterschied sich auch die Dosierung in der Vorbehandlung und reichte von Beclometason/Budesonid 400-500 µg/Tag oder Fluticason Propionat 200-250 µg/Tag (Bateman 1998, van den Berg 2000) bis zu Beclometason/Budesonid 1500-2000 µg/Tag oder Fluticason Propionat 750-1000 µg/Tag oder Flunisolide 1500-2000 µg/Tag (Aubier 1999). Damit kann von unterschiedlichem Asthma-Schweregrad in den Studien ausgegangen werden. In der

Einschlussphase wurde die jeweilige ICS-Behandlung weitergeführt und einheitlich die Bedarfsmedikation auf Salbutamol umgestellt. Salbutamol war auch als Bedarfsmedikation in der Beobachtungsphase erlaubt. Darüber hinaus war in allen Studien die Weiterführung der Asthma-Therapie mit z. B. Anticholinergika, Theophyllin oder Cromoglicaten gestattet. In der Kinderstudie (van den Berg 2000) waren auch weitere Begleitmedikamente erlaubt, wenn sie in konstanter Dosierung gegeben wurden.

c) Formoterol/Budesonid versus Salmeterol/Fluticason

In allen 3 Studien wurde Salmeterol/Fluticason in der Dosierung 50/250 µg 1 Inhalation bid (100/500 µg/Tag) verabreicht und in zwei Studien (Aalbers 2004, SAM40040 2004) mit Formoterol/Budesonid in der Dosierung 4,5/160 µg 2 Inhalationen bid (18/640 µg/Tag) verglichen, während in der Studie SAM40048 2003 6/200 µg Formoterol/Budesonid 1 Inhalation bid (12/400 µg/Tag) verabreicht wurden. In allen Studien wurden in beiden Gruppen Pulver-Inhalationssysteme eingesetzt, für Salmeterol/Fluticason jeweils der Diskus®, für Formoterol/Budesonid jeweils der Turbohaler® (der in Studie SAM40040 eingesetzte Breath Actuated Dry Powder Inhaler entspricht einem Turbohaler®). Studien, in denen andere Inhalersysteme verglichen wurden, wurden nicht identifiziert.

Die Vorbehandlung in der Studie von Aalbers 2004 umfasste ICS über mindestens 3 Monate, wobei im letzten Monat vor Studienbeginn eine konstante Dosierung von 500-1200µg Budesonid-Äquivalent einzuhalten war. Zusätzliche Behandlung wie auch die Gabe von LABA war gestattet. Die ICS-Behandlung und Bedarfsmedikation wurde in der Run-in-Phase fortgeführt. In der Beobachtungsphase waren nur Salbutamol und Terbutalin als Bedarfsmedikation gestattet, während weitere Asthma-Medikation weitgehend ausgeschlossen war. Die Studien SAM40040 2004 und SAM40048 2003 nannten als Vorbehandlung vergleichbare Dosierungen von ICS (BDP 1000 µg oder Äquivalent) über mindestens 4 Wochen. In beiden Studien wurde in der Run-in-Phase die ICS-Behandlung weitergeführt und die Bedarfsmedikation auf Salbutamol umgestellt, das auch in der Beobachtungsphase als Bedarfsmedikation zur Verfügung stand. Im Falle von Asthma-Exazerbationen gestattete die Studie SAM40040 2004 eine individuelle ICS-Gabe über 10 Tage, ansonsten aber keine weitere Asthma-Medikation. Dem gegenüber war in der Studie SAM40048 2003 eine begleitende Dauertherapie in konstanter Dosierung mit Ausnahme oraler Beta-2-Rezeptoragonisten, LABA oder systemischer Steroide erlaubt.

Tabelle 7: Antiasthmatische Behandlung in den Studien

Prüfpräparate Studienpopulation Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antiasthmatische Behandlung
Formoterol/Budesonid versus Formoterol+Budesonid					
Jugendliche und Erwachsene					
Jenkins 2006	Inhaler 1: Formoterol/Budesonid (9/320 µg) 2 Inhalationen bid ^a + Inhaler 2: Placebo 2 Inhalationen bid Inhalertyp: jeweils Turbohaler [®]	Inhaler 1: Formoterol 9 µg 2 Inhalationen bid Inhaler 2: Budesonid 400 µg 2 Inhalationen bid ^a Inhalertyp: jeweils Turbohaler [®]	ICS ≥ 4 Monate; in den letzten 4 Wochen vor Studienbeginn in einer konstanten Dosis von ≥ 750 µg/Tag	Fortführung der ICS- Behandlung Bedarfsmedikation Terbutalin (0,5 mg)	Bedarfsmedikation Terbutalin (0,5 mg)
Erwachsene					
Zetterström 2001	Inhaler 1: Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid + Inhaler 2: Placebo 2 Inhalationen bid Inhalertyp: jeweils Turbohaler [®]	Inhaler 1: Formoterol 4,5 µg 2 Inhalationen bid Inhaler 2: Budesonid 200 µg 2 Inhalationen bid Inhalertyp: jeweils Turbohaler [®]	ICS ≥ 30 Tage vor Studienbeginn in einer konstanten Dosis von ≥ 500 µg/Tag	Fortführung der ICS- Behandlung	Bedarfsmedikation Terbutalin und Salbutamol

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Antiasthmatische Behandlung in den Studien

Prüfpräparate Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antiasthmatische Behandlung
Formoterol/Budesonid versus Formoterol+Budesonid					
<i>Erwachsene</i>					
Rosenhall 2002	Inhaler 1: Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid Inhalertyp: jeweils Turbohaler®	Inhaler 1: Formoterol 4,5 µg 2 Inhalationen bid + Inhaler 2: Budesonid 160 µg 2 Inhalationen bid Inhalertyp: jeweils Turbohaler®	ICS 400-1200 µg/Tag + täglicher Gebrauch von lang- oder kurzwirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten	ICS-Dosis der Vorbehandlung weitergeführt + Bedarfsmedikation: kurzwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten	Bedarfsmedikation: kurzwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten Erlaubt: max. 2 Behandlungszyklen mit oralen Steroiden zur Behandlung von Exazerbationen; Anticholinergika, i. v. Steroide, vernebelte Beta-2-Rezeptoragonisten zur Notfallbehandlung; nasale Steroide und Antihistaminika (außer Terfanid) und okular/nasal verabreichte Cromoglicinsäure

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Antiasthmatische Behandlung in den Studien

Prüfpräparate Studienpopulation Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antiasthmatische Behandlung
Formoterol/Budesonid versus Formoterol+Budesonid					
Erwachsene					
Rosenhall 2003a+b	Inhaler 1: Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid Inhalertyp: jeweils Turbohaler®	I Inhaler 1: Formoterol 4,5 µg 2 Inhalationen bid + Inhaler 2: Budesonid 160 µg 2 Inhalationen bid Inhalertyp: jeweils Turbohaler®	ICS 400-1200 µg/Tag + täglicher Gebrauch von lang- oder kurzwirksamen Beta- 2-Rezeptoragonisten	ICS-Dosis der Vorbehandlung weitergeführt + Bedarfsmedikation: kurzwirksame Beta-2- Rezeptoragonisten	Bedarfsmedikation: kurzwirksame Beta-2- Rezeptoragonisten (Terbutaline und Salbutamol konstanter Hersteller, konstante Dosis)
Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason					
Jugendliche und Erwachsene					
Aubier 1999	Inhaler 1: Salmeterol/Fluticason (50/500 µg) 1 Inhalation bid + Inhaler 2: Placebo 1 Inhalation bid Inhalertyp: jeweils Diskus®	Inhaler 1: Salmeterol 50 µg 1 Inhalation bid + Inhaler 2: Fluticason 500 µg 1 Inhalation bid Inhalertyp: jeweils Diskus®	ICS kontinuierlich über 12 Wochen vor Run-in und Beclometason oder Budesonid 1500- 2000 µg/Tag oder Fluticason Propionat 750-1000 µg/Tag oder Flunisolid 1500- 2000 µg/Tag in deutschen Zentren 4 Wochen vor Run-in	ICS-Dosis weiter, Bedarfsmedikation umgestellt auf Salbutamol	Bedarfsmedikation: Salbutamol; regelmäßige Asthma- Therapie (z. B. Anticholinergika, Theophyllin, Cromoglicat) unverändert weitergeführt

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Antiasthmatische Behandlung in den Studien

Prüfpräparate Studienpopulation Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antiasthmatische Behandlung
Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason					
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>					
Bateman 1998	Inhaler 1: Salmeterol/Fluticason (50/100 µg) 1 Inhalation bid + Inhaler 2: Placebo 1 Inhalation bid Inhalertyp: jeweils Diskus®	Inhaler 1: Salmeterol 50 µg 1 Inhalation bid + Inhaler 2: Fluticason 100 µg 1 Inhalation bid Inhalertyp: jeweils Diskus®	ICS kontinuierlich über 12 Wochen vor Run-in <u>und</u> Beclometason oder Budesonid 400- 500 µg/Tag oder Fluticason Propionat 200-250 µg/Tag 4 Wochen vor Run-in	ICS-Dosis weiter, Bedarfsmedikation umgestellt auf Salbutamol	Bedarfsmedikation: Salbutamol; Wiederaufnahme der regulären Asthma- Therapie nach Beendigung der Studienmedikation
Chapman 1999	Inhaler 1: Salmeterol/Fluticason (50/250 µg) 1 Inhalation bid + Inhaler 2: Placebo 1 Inhalation bid Inhalertyp: jeweils Diskus®	Inhaler 1: Salmeterol 50 µg 1 Inhalation bid + Inhaler 2: Fluticason 250 µg 1 Inhalation bid Inhalertyp: jeweils Diskus®	ICS kontinuierlich über 12 Wochen vor Run-in <u>und</u> Beclometason oder Budesonid 800- 1200 µg/Tag oder Fluticason Propionat 400-600 µg/Tag 4 Wochen vor Run-in	ICS-Dosis weiter, Bedarfsmedikation umgestellt auf Salbutamol	Bedarfsmedikation: Salbutamol; Wiederaufnahme der regulären Asthma- Therapie nach Beendigung der Studienmedikation

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Antiasthmatische Behandlung in den Studien

Prüfpräparate Studienpopulation Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antiasthmatische Behandlung
Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason					
Kinder					
van den Berg 2000	Inhaler 1: Salmeterol/Fluticason (50/100 µg) 1 Inhalation bid + Inhaler 2: Placebo 1 Inhalation bid Inhalertyp: jeweils Diskus [®]	Inhaler 1: Salmeterol 50 µg 1 Inhalation bid + Inhaler 2: Fluticason 100 µg 1 Inhalation bid Inhalertyp: jeweils Diskus [®]	Beclometason, Flunisolid oder Budesonid 400- 500 µg/Tag oder Fluticason Propionat 200-250 µg/Tag 4 Wochen vor Run-in	ICS-Dosis weiter, Bedarfsmedikation umgestellt auf Salbutamol	Bedarfsmedikation: Salbutamol weitere Begleitmedikation erlaubt, wenn in konstanter Dosierung gegeben

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Antiasthmatische Behandlung in den Studien

Prüfpräparate Studienpopulation Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antiasthmatische Behandlung
Formoterol/Budesonid versus Salmeterol/Fluticason					
Jugendliche und Erwachsene					
Aalbers 2004 (Arm 2 und 3)	Doppelblinde Phase: Inhaler 1: Salmeterol/Fluticason (50/250 µg) 1 Inhalation bid, Inhalertyp: Diskus® Inhaler 2: Placebo, 2 Inhalationen bid, Inhalertyp: Turbohaler® Offene Phase: Salmeterol/Fluticason (50/250 µg) 1 Inhalation bid	Doppelblinde Phase: Inhaler 1: Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid, Inhalertyp: Turbohaler® Inhaler 2: Placebo, 1 Inhalation bid Inhalertyp: Diskus® Offene Phase: Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid	ICS über ≥ 3 Monate vor Studienbeginn; im letzten Monat vor Studienbeginn in konstanter Dosis zwischen 500-1200 µg (Budesonid- Äquivalent) mit oder ohne LABA oder anderer zusätzlicher Behandlung	ICS-Dosis weiter + Bedarfsmedikation	Bedarfsmedikation: Salbutamol oder Terbutalin
SAM40040 2004	<i>Inhaler 1:</i> Salmeterol/Fluticason (50/250 µg), 1 Inhalation bid <i>Inhalertyp:</i> Diskus® + <i>Inhaler 2:</i> Placebo, 2 Inhalationen bid <i>Inhalertyp:</i> BADPI (<i>Inhaler 1:</i> Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg), 2 Inhalationen bid <i>Inhalertyp:</i> BADPI + <i>Inhaler 2:</i> Placebo, 1 Inhalation bid <i>Inhalertyp:</i> Diskus®	<i>BDP 1000-2000 µg/Tag oder äquivalente Medikation wie, Budesonid 800-1600 µg/Tag oder Fluticason 500-1000 µg/Tag oder QVAR für mindestens 4 Wochen vor Run-in</i>	<i>ICS-Dosis weiter, Bedarfsmedikation umgestellt auf Salbutamol</i>	<i>Bedarfsmedikation: Salbutamol; Individuelle ICS-Dosis (40-60mg Prednisolon oder äquivalente Medikation, täglich für 10 Tage) falls indiziert für die Behandlung von Asthma-Exazerbationen</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Antiasthmatische Behandlung in den Studien

Prüfpräparate Studienpopulation Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antiasthmatische Behandlung
Formoterol/Budesonid versus Salmeterol/Fluticason					
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>					
SAM40048 2003	<i>Inhaler 1:</i> Salmeterol/Fluticason (50/250 µg) 1 Inhalation bid <i>Inhalertyp: Diskus[®]</i> + <i>Inhaler 2: Placebo + 1 Inhalation bid Inhalertyp: Turbohaler[®]</i>	<i>Inhaler 1:</i> Formoterol/Budesonid (6 µg/200 µg) 1 Inhalation bid ^b <i>Inhalertyp: Turbohaler[®]</i> + <i>Inhaler 2: Placebo 1 Inhalation bid Inhalertyp: Diskus[®]</i>	BDP 1000 µg oder Budesonid 800 µg oder Flutisolid 1000 µg oder Fluticason 500 µg (jeweils pro Tag) 4 Wochen vor Run-in	ICS-Dosis weiter, Bedarfsmedikation umgestellt auf Salbutamol	<i>Bedarfsmedikation:</i> Salbutamol; weitere Asthma-Medikation erlaubt (konstante Dosierung); nicht erlaubt: orale Beta-2-Rezeptoragonisten, langwirksame inhalative Beta-2-Rezeptoragonisten, orale oder parenterale Steroide (außer bei Asthma-Exazerbation)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller, Angaben zu SAM40040 und SAM40048 stammen vollständig aus Studienberichten der Hersteller

a: Die unterschiedlichen Dosisangaben von Budesonid in der Kombination bzw. als Einzelpräparat sind durch unterschiedliche Messtechniken bedingt. Die 400 µg Dosis bezeichnet die abgemessene Dosis („metered“, „ex actuator“) und entspricht einer verabreichten Dosis von 320 µg („ex valve“)

b: Die unterschiedlichen Dosisangaben von Budesonid in der Kombination bzw. als Einzelpräparat sind durch unterschiedliche Messtechniken bedingt. Die 6/200 µg-Dosis bezeichnet die abgemessene Dosis („metered“, „ex actuator“) und entspricht einer verabreichten Dosis von 4,5/160 µg („ex valve“)

BADPI: Breath Actuated Dry Powder Inhaler; BDP: Beclometasondipropionat; bid: zweimal tägliche Gabe; ICS: inhalatives Glukokortikosteroid; LABA: langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten; QVAR: Beclometason dipropionat HFA

Charakterisierung der Studienpopulationen

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Behandlungsgruppen in den einzelnen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen

Prüfpräparat <i>Studienpopulation</i> Studie	N	Alter [Jahre] ^a	Geschlecht m/w [%]	FEV ₁ zu Studienbeginn [% Sollwert] ^b	Dauer der Erkrankung [Jahre] ^b	Studien- abbrecher n (%)
Formoterol/Budesonid versus Formoterol+Budesonid						
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>						
Jenkins 2006						
Form/Bud	226	46 (13-79)	36/64	67	8 (1-56)	30 (13,3)
Form+Bud	115	47 (12-79)	40/60	65	10 (1-66)	11 (9,6)
<i>Erwachsene</i>						
Zetterström 2001						
Form/Bud	123	47 (18-78)	53/47	74	19,1	20 (16,3)
Form+Bud	115	45 (18-77)	50/50	75	16,9	17 (14,8)
Rosenhall 2002						
Form/Bud	390	45 (18-81)	43/57	94 (37-149)	16,2 (1-67)	25 (6,4) ^c
Form+Bud	196	44 (18-78)	45/55	95 (50-155)	15,2 (1-63)	21 (10,7)
Rosenhall 2003a+b						
Form/Bud	218	44 (18-78)	44/56	94 (52-139)	17,9 (1-61)	12 (5,5) ^d
Form+Bud	103	43 (19-78)	49/51	96 (61-139)	16,2 (1-63)	15 (14,6) ^d
Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason						
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>						
Aubier 1999						
Salm/Flu	167	46 (12-78)	57/43	72 (1)	< 0,5 = 1 ≥ 0,5- < 1 = 2 ≥ 1- < 5 = 40 ≥ 5- < 10 = 36 ≥ 10- < 15 = 25 ≥ 15 = 63	31 (19)
Salm+Flu	171	48 (19-79)	50/50	72 (1)	< 0,5 = 0 ≥ 0,5- < 1 = 3 ≥ 1- < 5 = 38 ≥ 5- < 10 = 33 ≥ 10- < 15 = 27 ≥ 15 = 70	28 (16)

(Fortsetzung)

Tabelle 8 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulationen

Prüfpräparat <i>Studienpopulation</i> Studie	N	Alter [Jahre] ^a	Geschlecht m/w [%]	FEV ₁ zu Studienbeginn [% Sollwert] ^b	Dauer der Erkrankung [Jahre] ^a	Studien- abbrecher n (%)
Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason						
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>						
Bateman 1998						
Salm/Flu	121	33 (12-78)	44/56	75 (1)	$< 0,5 = 0$ $\geq 0,5 - < 1 = 2$ $\geq 1 - < 5 = 29$ $\geq 5 - < 10 = 16$ $\geq 10 - < 15 = 20$ $\geq 15 = 54$	18 (15)
Salm+Flu	123	33 (12-76)	41/59	76 (1)	$< 0,5 = 3$ $\geq 0,5 - < 1 = 4$ $\geq 1 - < 5 = 20$ $\geq 5 - < 10 = 27$ $\geq 10 - < 15 = 25$ $\geq 15 = 44$	17 (14)
Chapman 1999						
Salm/Flu	180	43 (13-73)	51/49	75 (1)	$< 0,5 = 3$ $\geq 0,5 - < 1 = 3$ $\geq 1 - < 5 = 34$ $\geq 5 - < 10 = 39$ $\geq 10 - < 15 = 20$ $\geq 15 = 81$	20 (11)
Salm+Flu	191	41 (15-75)	43/57	77 (1)	$< 0,5 = 3$ $\geq 0,5 - < 1 = 12$ $\geq 1 - < 5 = 29$ $\geq 5 - < 10 = 39$ $\geq 10 - < 15 = 39$ $\geq 15 = 69$	16 (8)

(Fortsetzung)

Tabelle 8 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulationen

Prüfpräparat Studienpopulation Studie	N	Alter [Jahre]^a	Geschlecht m/w [%]	FEV₁ zu Studienbeginn [% Sollwert]^b	Dauer der Erkrankung [Jahre]^a	Studien- abbrecher n (%)
Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason						
Kinder						
van den Berg 2000						
Salm/Flu	125	7,6 (4-11) 4-5 = 28 6-7 = 34 8-11 = 63	64/36	86 (2)	< 0,5 = 4 ≥ 0,5- < 1 = 7 ≥ 1- < 5 = 70 ≥ 5- < 10 = 43 ≥ 10- < 15 = 1	5 (4)
Salm+Flu	132	7,6 (4-11) 4-5 = 26 6-7 = 34 8-11 = 72	54/46	84 (1)	< 0,5 = 4 ≥ 0,5- < 1 = 6 ≥ 1- < 5 = 75 ≥ 5- < 10 = 4 ≥ 10- < 15 = 2	5 (4)
Formoterol/Budesonid versus Salmeterol/Fluticason						
Jugendliche und Erwachsene						
Aalbers 2004 (Arm 2 und 3)						
Salm/Flu	224	46 (14-78)	49/51	85 (50-134)	12 (1-62)	25 (11)
Form/Bud	215	46 (13-85)	45/55	84 (45-156)	12 (1-60)	31 (14)
SAM40040 2004						
Salm/Flu	697	46 (18-91)	44/56	79 (33-137)	< 1 = 31 ≥ 1- < 5 = 147 ≥ 5- < 10 = 125 ≥ 10- < 15 = 97 ≥ 15- < 20 = 77 ≥ 20- < 24 = 72 > 25 = 145	71/694 (10)
Form/Bud	700	47 (18-82)	41/59	78 (41-146)	< 1 = 31 ≥ 1- < 5 = 128 ≥ 5- < 10 = 146 ≥ 10- < 15 = 108 ≥ 15- < 20 = 80 ≥ 20- < 24 = 60 > 25 = 144	62/697 (9)

(Fortsetzung)

Tabelle 8 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulationen

Prüfpräparat <i>Studienpopulation</i> Studie	N	Alter [Jahre] ^a	Geschlecht m/w [%]	FEV ₁ zu Studienbeginn [% Sollwert] ^b	Dauer der Erkrankung [Jahre] ^a	Studien- abbrecher n (%)
Formoterol/Budesonid versus Salmeterol/Fluticason						
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>						
SAM40048 2003						
Salm/Flu	121	47 (19-71)	47/53	65 (9) ^e	<i>n. g.</i>	7 (5,8)
Form/Bud	127	49 (20-78)	38/62	66 (8) ^e		6 (4,7)
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller, Angaben zu SAM40040 und SAM40048 stammen vollständig aus Studienberichten der Hersteller						
a: Mittelwert (Spannweite), gegebenenfalls gerundet, bzw. Zahl der Patienten in den genannten Kategorien						
b: Mittelwert (Spannweite) bzw. Mittelwert (Standardfehler)						
c: Ein Patient wurde randomisiert, aber hat die Studienmedikation nicht bekommen und wurde daher hier nicht aufgeführt						
d: Studienabbrecher in der Extensionsstudie; Patienten, die nicht in die Fortführung der Studie eingewilligt haben: 8 (3,7 %) in der Form/Bud-Gruppe und 5 (4,9 %) in der Form+Bud-Gruppe						
e: Mittelwert (Standardabweichung)						
Bud: Budesonid; FEV ₁ : Einsekundenkapazität; Form: Formoterol; Flu: Fluticasonpropionat; m: männlich; N: Zahl der randomisierten Patienten; n: Zahl der Patienten; Salm: Salmeterol; w: weiblich; n. g.: nicht berichtet						

In alle Studien wurden laut Ein-/Ausschlusskriterien der Studien Patienten mit unkontrolliertem Asthma (spezifiziert z.B. durch definierte minimale Asthmasymptomatik oder Gebrauch von Bedarfsmedikation) eingeschlossen. Generell waren die Gruppen innerhalb der Studien vergleichbar. Unterschiede der Studienpopulationen zwischen den Studien werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.

a) Formoterol/Budesonid versus Formoterol+Budesonid

Auch wenn die Studie von Jenkins 2006 Jugendliche ab dem 12. Lebensjahr einschloss, war das Altersmittel gegenüber den Studien von Rosenhall 2002, 2003a+b und Zetterström 2001, die Erwachsene ab dem 18. Lebensjahr betrachteten, nicht unterschiedlich. In den einzelnen Behandlungsarmen schwankte das Altersmittel zwischen 43 und 47 Jahren. Meist wurden etwas mehr Frauen untersucht, was in der Studie von Jenkins 2006 besonders deutlich wird. Die Patienten der Jenkins 2006 Studie hatten mit 67 bzw. 65 % FEV₁ vom Sollwert zu Studienbeginn einen Hinweis auf einen höheren Schweregrad der Erkrankung als das bei den Patienten der Rosenhall 2002-, 2003a+b-Studie mit Ausgangswerten zwischen 94 und 96 % der Fall war. Die Quote der Studienabbrecher lag in allen Studien unter 15 %. Bei Rosenhall 2003a+b betrug die Studienabbrecherrate 5,5 % bzw. 14,6 %. Entsprechend dieses Unterschiedes besteht in dieser Studie grundsätzlich die Möglichkeit einer relevanten und u. U. auch differenziellen Verzerrung der Charakteristika der Untersuchungsgruppen. Das

Verhältnis der Abbruchraten zwischen den Gruppen war in den Studien von Jenkins 2006 und Rosenhall 2002 bzw. Rosenhall 2003a+b gegenläufig. Ein Grund dafür könnte in den unterschiedlichen Designs (doppelblind vs. offen) liegen.

b) Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason

Bei den Erwachsenenstudien schwankte das Altersmittel zwischen 33 und 48 Jahren. Die Kinder in der Studie von van den Berg 2000 waren im Durchschnitt 7,6 Jahre alt. Das Geschlechtsverhältnis war überwiegend ausgewogen, nur im Salm/Flu-Arm der van den Berg 2000 Studie fanden sich 64 % Jungen und 36 % Mädchen. In den Erwachsenenstudien war das initiale FEV₁ deutlich auf zwischen 72 und 77 % des Solls reduziert. Die entsprechenden Ausgangswerte der Kinder waren mit 84 bzw. 86 % etwas besser. In den Erwachsenenstudien schwankte der Anteil der Studienabbrecher zwischen 8 und 19 %, war innerhalb der Studien zwischen den Gruppen aber jeweils vergleichbar. Bei den Kindern lag die Rate der Studienabbrecher mit 4 % deutlich niedriger.

c) Formoterol/Budesonid versus Salmeterol/Fluticason

Die Altersmittel der 3 Studien aus diesem Bereich lagen zwischen 46 und 49 Jahren und waren damit vergleichbar. Tendenziell wurden in allen Studien etwas mehr Frauen untersucht. Mit 85 bzw. 84 % FEV₁ vom Sollwert waren die Ausgangswerte der Patienten in der Aalbers 2004 Studie im Normbereich. Deutliche Lungenfunktionseinschränkungen zeigten mit 65 bzw. 66 % FEV₁ die Patienten der SAM40048-2003-Studie. Dies schränkt die Vergleichbarkeit, insbesondere mit der Studie von Aalbers 2004 ein, da die Chance für absolute Wirksamkeitsnachweise für diesen Parameter in den Studien unterschiedlich war. Der Anteil der Studienabbrecher lag zwischen 4,7 und 14 %.

5.2.2 Studien- und Publikationsqualität

Die Ergebnisse der Bewertung der Studien- und Publikationsqualität werden in Tabelle 9 vorgestellt. Ohne Mängel der Studien- und Publikationsqualität wurden insgesamt 6 von 11 Studien (55 %) eingestuft (Jenkins 2006, Aubier 1999, Chapman 1999, van den Berg 2000, SAM40040 2004, SAM40048 2003), leichte Mängel wurden bei 1 Studie (9 %) gesehen (Zetterström 2001) und grobe Mängel wiesen 4 Studien (36 %) auf (Rosenhall 2002, Rosenhall 2003a+b; Bateman 1998, Aalbers 2004). Relativ häufig wurden das Randomisierungsverfahren und das Concealment nicht adäquat beschrieben. Unklar blieb häufig auch die konkrete Umsetzung des ITT-Prinzips, da nicht immer nachzuvollziehen war, wie mit den Daten von Studienabbrechern umgegangen wurde bzw. wie die Fallzahl in der konkret ausgewerteten Gruppe war.

a) Formoterol/Budesonid versus Formoterol+Budesonid

In der Arbeit von Zetterström 2001 wurden das Randomisierungsverfahren und das Concealment nicht ausreichend beschrieben. Auch der Umgang mit Studienabbrechern in den Analysen blieb unklar. Dass die Fallzahlplanung, die adäquat durchgeführt wurde, sich an der Hauptfragestellung, dem Vergleich mit der alleinigen ICS-Gabe orientiert, wurde nicht nachteilig interpretiert. In der Publikation von Jenkins 2006 wurden alle für die methodische Beurteilung notwendigen Parameter ausreichend beschrieben und die Bedingungen erfüllt, um diese Studie als mangelfrei zu beurteilen. In den Publikationen von Rosenhall 2002, 2003a+b wurde bezüglich der Randomisierung berichtet, dass eine 2:1-Verteilung der Patienten zugunsten der kombinierten Gabe angestrebt wurde, nähere Angaben zur Randomisierungsmethodik und dem Concealment fehlten aber. Als Mangel wurde festgehalten, dass diese Studie nicht verblindet war, obwohl dies relativ einfach möglich gewesen wäre. Zur Fallzahlplanung wurde lediglich berichtet, dass angestrebt wurde, mehr als 300 Patienten in die Form/Bud-Gruppe zu randomisieren. Die Hintergründe für diese Abschätzung blieben unklar. In der Publikation Rosenhall 2002 blieb weiterhin unklar, wie mit fehlenden Werten in der ITT-Analyse von Wirksamkeitsparametern umgegangen wurde. Weiterhin bestand eine Unklarheit bezüglich der Anzahl von Asthma-bedingten Studienabbruchern. Im Text werden 7 solche Fälle für die Form/Bud-Gruppe und 5 für die Form+Bud-Gruppe beschrieben. In Tabelle 3 der Publikation wurden dagegen 2,3 % (entspricht 9 Fällen) für die Form/Bud-Gruppe und 3,1 % (entspricht 6 Fällen) für die Form+Bud-Gruppe angegeben. In der Zusammenschau dieser Gegebenheiten wurden die Publikationen als mit groben Mängeln behaftet eingestuft.

b) Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason

Für die 4 Studien des Vergleichs Salm/Flu vs. Salm+Flu blieb unklar, ob das Verfahren zur Ersetzung fehlender Werte konservativ war. In den Studien von Aubier 1999, Chapman 1999 und van den Berg 2000 wurden darüber hinaus keine Mängel festgestellt. In der Studie von Bateman 1998 bestand ein grober Mangel in der Publikationsqualität in der Diskrepanz zwischen den Studienergebnissen und deren Interpretation (siehe Fußnote k in Tabelle 9).

c) Formoterol/Budesonid versus Salmeterol/Fluticason

Für die Studien SAM40040 2004 und SAM40048 2003 wurden keine Mängel gesehen. Bei letzterer bestand zwar zunächst eine Inkonsistenz zwischen der Synopsis und dem Tabellenanhang im Studienbericht (Benennung eines Endpunkts), diese wurde jedoch durch zusätzliche Informationen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens aufgelöst. Die Studie von Aalbers 2004 war nicht durchgängig verblindet, zudem war der Umgang mit Werten von Studienabbruchern unklar, so dass die Studien- und Publikationsqualität als mit groben Mängeln behaftet angesehen wurde.

Tabelle 9: Studien- und Publikationsqualität

Prüfmedikament <i>Studienpopulation</i> Studie	Randomisierung/ Concealment adäquat	Verblindung ^a	Fallzahl- planung ^b	Studienabbrucher genannt/ Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Relevante Daten- inkonsistenz innerhalb der Publikation	Studien- und Publikations- qualität ^c
Formoterol/Budesonid versus Formoterol+Budesonid							
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>							
Jenkins 2006	ja/ja	ja	adäquat	ja/teilweise	ja	nein	keine Mängel
<i>Erwachsene</i>							
Zetterström 2001	ja/unklar	ja	adäquat ^m	ja/ja	unklar	nein	leichte Mängel
Rosenhall 2002	unklar/unklar	nein	nicht durchgeführt ^d	ja/ja	unklar ^e	ja ^f	grobe Mängel ^g
Rosenhall 2003a+b	unklar/unklar	nein	nicht durchgeführt ^d	ja/ja	ja	nein	grobe Mängel ^g

(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität

Prüfmedikament <i>Studienpopulation</i> Studie	Randomisierung/ Concealment adäquat	Verblindung ^a	Fallzahl- planung ^b	Studienabbrucher genannt/ Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Relevante Daten- inkonsistenz innerhalb der Publikation	Studien- und Publikations- qualität ^c
Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason							
Jugendliche und Erwachsene							
Aubier 1999	ja/ja	ja	adäquat	ja/ja	unklar ^h	nein	keine Mängel ⁱ
Bateman 1998	ja/ja	ja	adäquat	ja/ja	unklar ^h	ja ^j	grobe Mängel ^k
Chapman 1999	ja/ja	ja	adäquat	ja/ja	unklar ^h	nein	keine Mängel
Kinder							
van den Berg 2000	ja/ja	ja	adäquat	ja/ja	unklar ^h	nein	keine Mängel
Formoterol/Budesonid versus Salmeterol/Fluticason							
Aalbers 2004	ja/ja	ja ^l	adäquat	ja/teilweise	unklar	nein	grobe Mängel ^g
SAM40040 2004	ja/ja	ja	adäquat	ja/ja	ja	nein	keine Mängel
SAM40048 2003	ja/ja	ja	adäquat	ja/ja	nein	nein	keine Mängel

(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität

<p>a: Verblindung von Patient, Prüfärzt und Datenerhebung</p> <p>b: Fallzahlplanung inadäquat wenn fehlende oder unzureichende Angaben</p> <p>c: Definition: <i>keine Mängel</i>: diese Kategorie beinhaltet auch kleine, d. h. unwesentliche Mängel <i>leichte Mängel</i>: aufgrund der Mängel ist die Gesamtaussage <u>nicht</u> in Frage zu stellen <i>grobe Mängel</i>: aufgrund der Mängel ist die Gesamtaussage in Frage zu stellen</p> <p>d: Fallzahl basiert auf Anforderung der Behörden im Rahmen der Zulassung und ist in diesem Zusammenhang (Primärziel: Sicherheit) adäquat</p> <p>e: ITT-Analyse nachvollziehbar für unerwünschte Wirkungen; für Wirksamkeit Zielgrößen unklar; keine Beschreibung, wie mit fehlenden Werten verfahren wurde</p> <p>f: Diskrepanz zwischen Tabelle 3 und Text bezüglich der Studienabbrecher aufgrund von Asthma-Symptomen</p> <p>g: grober Mangel wegen fehlender Verblindung und/oder unklarer ITT-Analyse</p> <p>h: unklar, ob Umgang mit fehlenden Werten konservativ ist</p> <p>i: 3-armige Studie, primärer Vergleich war in der Publikation nicht spezifiziert; Information zum primären Vergleich wurde im Stellungnahmeverfahren eingereicht (primärer Vergleich: Fixkombination versus Fluticason + Salmeterol)</p> <p>j: es wird in der Schlussfolgerung des Abstrakts „Äquivalenz“ festgestellt, obwohl statistisches Äquivalenzkriterium verfehlt wurde</p> <p>k: grober Mangel wegen falscher Interpretation des Studienergebnisses in der Schlussfolgerung (Abstrakt) der Publikation („The new combination inhaler was as effective and well tolerated as the two drugs administered individually...“); im Ergebnisteil der Publikation wird das Ergebnis richtig beschrieben („The 90 % CI (of PEFR) was outside the equivalence interval of ± 15 L/min ...“); in der Schlussfolgerung des Studienberichts wurde das Ergebnis richtig interpretiert („The results of this study indicated that the combination product showed slightly greater improvement in mean morning PEFR for Weeks 1-12 and did not show equivalence with the concurrent therapy in the primary endpoint.“)</p> <p>l: nur für Double-blind-Phase zutreffend</p> <p>m: adäquate Fallzahlkalkulation für den Vergleich Form/Bud vs. Bud, keine Kalkulation für den Vergleich Form/Bud vs. Form+Bud</p> <p>ITT: Intention-to-treat</p>

5.3 Ergebnisse zu Therapiezielen

Die Therapieziele, anhand derer die Nutzenbewertung der fixen Kombination von langwirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten und inhalativem Glukokortikosteroid vorgenommen werden soll, sind im Berichtsplan spezifiziert (vergl. Abschnitt 4.1.3).

Daten zum Effekt der Präparate bezüglich der Asthma-Symptomatik waren allen 3 Vergleichen, wenn auch in unterschiedlicher Operationalisierung, zu entnehmen. Einflüsse auf Exazerbationsraten wurden nur für die Vergleiche Form/Bud vs. Form+Bud und Salm/Flu vs. Form/Bud berichtet. Auswertungen für die Inanspruchnahme von Versorgungsleistungen sowie für unerwünschte Ereignisse waren wieder Gegenstand aller Studienpublikationen. Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Aktivitäten des täglichen Lebens wurden für die Vergleiche Form/Bud vs. Form+Bud und Salm/Flu vs. Salm+Flu berichtet. Die Therapiezufriedenheit wurde nur in einer Studie für den Vergleich Salm/Flu vs. Salm+Flu untersucht.

Daten, die eine Beurteilung des Therapieziels „Erhalt und Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit“ zulassen, wurden in den Studien nicht erhoben. Keine der eingeschlossenen Studien war hinsichtlich des Designs und der Studiendauer darauf ausgerichtet, den Effekt der untersuchten Präparate auf Asthma-bedingte Letalität oder Gesamtmortalität zu untersuchen. Für den Nutzen der LABA/ICS-Fixkombinationen bezüglich dieser Parameter liegen deshalb keine Belege vor.

5.3.1 Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid

5.3.1.1 Asthma-Symptomatik

Die Verbesserung der Asthma-Symptomatik ist ein wichtiges Therapieziel bei einer Behandlung die nicht auf „Heilung“ zielt, sondern ein möglichst unbeeinträchtigtes Leben trotz einer chronischen Erkrankung ermöglichen soll. In den Studien kamen unterschiedliche Instrumente zur Erfassung der Schwere einer Asthma-Symptomatik zum Einsatz. Am häufigsten wurde die Anwendung von Score-Systemen berichtet. Hierzu wurden die Patienten aufgefordert, auf Tagebuchkarten (diary cards) das Auftreten von Asthma-Symptomen und ihren Schweregrad zu notieren. Dabei verwendeten manche Score-Systeme Symptomlisten, andere benutzten numerische Rating-Skalen zur Beschreibung der Asthma-Symptomatik. Darüber hinaus wurden einzelne Symptome wie Asthma-bedingtes nächtliches Erwachen dokumentiert.

Ergänzend zu den direkten Parametern der Asthma-Symptomatik wurden von Jenkins 2006 und Zetterström 2001 der Einsatz von Bedarfsmedikation als Maß für eine Symptomatik, die die Patienten als behandlungsbedürftig erlebten, sowie ein zusammengesetzter Endpunkt aus Tagen ohne Symptome, ohne Bedarfsmedikation und ohne nächtliches Erwachen (Asthma-

Kontrolle) ausgewertet. In der Studie von Rosenhall wurde zur Erfassung der Asthma-Symptomatik ein validiertes Instrument, der Asthma Control Questionnaire (ACQ) verwendet. Der ACQ enthält 5 Items zur Asthma-Symptomatik, 1 Item zur Lungenfunktion und 1 Item zum Gebrauch von Bedarfsmedikation. Der Patient schätzt seinen Zustand für jedes Item auf einer 7-stufigen Skala von 0 = gute Kontrolle bis 6 = schwere Asthma-Probleme ein. Aus den Einzelwerten wird ein zusammenfassender Score berechnet, der Aufschluss über die Ausmaße der Kontrolle der Asthma-Symptomatik gibt (gleiche Gewichtung aller Items; Summen-Score als Mittelwert der Einzel-Scores; Wertebereich des Summen-Scores: 0-6). Da der Gesamt-Score dieses Instruments teilweise durch den Surrogatparameter FEV₁ bestimmt wird, fließen die Ergebnisse des ACQ nicht in die Nutzenbewertung ein, sondern wurden nur ergänzend dargestellt.

Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse zur Asthma-Symptomatik.

Tabelle 10: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Asthma-Symptomatik

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis	
Jugendliche und Erwachsene			
Jenkins 2006 Form/Bud; N = 226 Form+Bud; N = 115 12 W	Veränderung des Asthma-Symptom-Score ^a von Ausgangswerten (Run-in) ^b	Form/Bud	-0,62
		Form+Bud	-0,66
	<i>Gruppenunterschied Form/Bud - Form+Bud</i>		0,04; 95 %-KI: (-0,14; 0,22)
	Veränderung des Anteils symptomfreier Tage ^c (%) von Ausgangswerten (Run-in) ^b	Form/Bud	31,2 %
		Form+Bud	32,2 %
	<i>Gruppenunterschied Form/Bud - Form+Bud</i>		-1; 95 %-KI: (-8,2; 6,2)
Erwachsene			
Zetterström 2001 Form/Bud; N = 123 Form+Bud; N = 115 12 W	Veränderung des Asthma-Symptom-Score von Ausgangswerten (Run-in) ^b	Form/Bud	-0,52; 95 %-KI: (-0,65; -0,39)
		Form+Bud	-0,44; 95 %-KI: (-0,57; -0,31)
	<i>Gruppenunterschied Form/Bud - Form+Bud</i>		-0,08 (n. s.)
	Veränderung des Anteils symptomfreier Tage (%) von Ausgangswerten (Run-in) ^b	Form/Bud	25,0 %; 95 %-KI: (19,5; 30,6)
		Form+Bud	22,3 %; 95 %-KI: (16,6; 28,0)
	<i>Gruppenunterschied Form/Bud - Form+Bud</i>		2,7 % (n. s.)
Veränderung des Anteils von Nächten mit Asthma-bedingtem Erwachen (%) von Ausgangswerten (Run-in) ^b	Form/Bud	-8,4 %; 95 %-KI: (-11,4; -5,4)	
	Form+Bud	-5,6 %; 95 %-KI: (-8,7; -2,5)	
	<i>Gruppenunterschied Form/Bud - Form+Bud</i>		-2,8 % (n. s.)
<p>a: Asthma-Symptom-Score: 0-6; Summe aus Tag- und Nacht-Bewertung auf jeweils einer Skala von 0-3 b: Änderung zwischen den letzten 10 Tagen der Run-in-Phase (Mittelwert) und W 1-12 der Behandlung (Mittelwert über die gesamte Behandlungsperiode) c: symptomfreie Tage: ein Tag und eine Nacht ohne Symptome (Symptom-Score = 0) und ohne Asthma-bedingtes nächtliches Erwachen Form: Formoterol; Bud: Budesonid; KI: Konfidenzintervall; N: randomisierte Patienten, n. g.: nicht genannt; n. s.: nicht signifikant; W: Wochen</p>			

Ergänzend zur direkten Beschreibung der Asthma-Symptomatik werden in Tabelle 11 Daten zum Gebrauch von Bedarfsmedikation als Maß für eine Asthma-Symptomatik, die vom Patienten als behandlungsbedürftig erlebt wird, dargestellt. Darüber hinaus zeigt Tabelle 11 Ergebnisse zu dem zusammengesetzten Endpunkt Asthma-Kontrolle.

Tabelle 11: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Gebrauch von Bedarfsmedikation, Asthma-Kontrolle

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße		Ergebnis
Jugendliche und Erwachsene			
Jenkins 2006 Form/Bud; N = 226 Form+Bud; N = 115 12 W	Veränderung des Anteils von Tagen ohne Bedarfsmedikation (%) von Ausgangswerten (Run-in)	Form/Bud	36,1 %
		Form+Bud	38,6 %
	<i>Gruppenunterschied Form/Bud - Form+Bud</i>		-2,5; 95 %-KI: (-9,6; 4,7)
	Veränderung des Anteils von Tagen mit Asthma-Kontrolle ^a (%) von Ausgangswerten (Run-in)	Form/Bud	32,4 %
Form+Bud		32,2 %	
<i>Gruppenunterschied Form/Bud - Form+Bud</i>		0,3; 95 %-KI: (-7,0; 7,6)	
Erwachsene			
Zetterström 2001 Form/Bud; N = 123 Form+Bud; N = 115 12 W	Veränderung des Anteils von Tagen ohne Bedarfsmedikation (%) von Ausgangswerten (Run-in)	Form/Bud	31,9 %; 95 %-KI: (26,3; 37,5)
		Form+Bud	31,9 %; 95 %-KI: (26,2; 37,6)
	<i>Gruppenunterschied Form/Bud - Form+Bud</i>		0 (n. s.)
	Veränderung des Anteils von Tagen mit Asthma-Kontrolle (%) von Ausgangswerten (Run-in)	Form/Bud	28,5 %; 95 %-KI: (22,8; 34,2)
Form+Bud		26,9 %; 95 %-KI: (21,1; 32,8)	
<i>Gruppenunterschied Form/Bud - Form+Bud</i>		n. g.	

(Fortsetzung)

Tabelle 11 (Fortsetzung): Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Gebrauch von Bedarfsmedikation, Asthma-Kontrolle

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße		Ergebnis
<i>Erwachsene</i>			
Rosenhall 2002 Form/Bud; N = 390 Form+Bud; N = 196 26 W	Veränderung des ACQ-Score ^b von Studienbeginn	Form/Bud Form+Bud	-0,5; 95 %-KI: (-0,59; -0,42) -0,46; 95 %-KI: (-0,57;-0,35)
	<i>Gruppenunterschied</i>		„no significant difference“
Rosenhall 2003a+b Form/Bud; N = 218 Form+Bud; N = 103 52 W	Veränderung des ACQ-Score ^b von Studienbeginn	Form/Bud Form+Bud	n. g. n. g.
	<i>Gruppenunterschied</i>		„reduction achieved in the first six months was sustained, no significant differences between groups at month 9 and 12“
a: Tag mit Asthma-Kontrolle: ein Tag und eine Nacht ohne Symptome (Symptom-Score = 0), ohne Asthma-bedingtes nächtliches Erwachen und ohne Bedarfsmedikation			
b: Änderung des mittleren Summen-Scores; Summen-Score als Mittelwert der Einzel-Scores; Wertebereich des Summen-Scores: 0 (gut kontrolliert) – 6 (extrem schlecht kontrolliert)			
ACQ = Asthma Control Questionnaire; Bud: Budesonid; Form: Formoterol; KI: Konfidenzintervall; N: randomisierte Patienten, n. g.: nicht genannt; n. s.: nicht signifikant; W: Wochen			

Trotz der unterschiedlichen verwendeten Zielgrößen zur Operationalisierung des Therapieziels „Reduktion der Anzahl und Schwere der Asthma-Symptome“ lässt sich feststellen, dass in den Studien eine Verbesserung der Asthma-Symptomatik durch beide Medikamentenapplikationsformen erzielt wurde. Unterschiede zwischen der fixen und der freien Kombination waren nicht erkennbar.

5.3.1.2 Asthma-Exazerbationen

Exazerbation, definiert als akute Verschlechterung des Asthma bronchiale, ist aus klinischer Sicht eine der relevantesten Zielgrößen, um eine Aussage über den Nutzen von antiasthmatischen Behandlungen zu machen. Allerdings gibt es keine einheitliche Definition oder Operationalisierung der Exazerbation. In den meisten Studien wurden unterschiedliche klinische, labortechnische und versorgungsrelevante Parameter herangezogen, um das Ereignis „Exazerbation“ zu beschreiben (s. Tabelle 12). Die Ergebnisse zu Exazerbationen zeigt Tabelle 13.

Tabelle 12: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Definition von Asthma-Exazerbationen

Studie	Operationalisierung „Exazerbation“
Jenkins 2006	Exazerbation: zwei aufeinander folgende Tage mit: $\geq 20\%$ Rückgang der morgendlichen PEFR gegenüber den Ausgangswerten und/oder Asthma-bedingtes nächtliches Erwachen und/oder der Gebrauch von ≥ 4 Dosen Bedarfsmedikation im Vergleich zu Studienbeginn innerhalb von 24 Stunden an zwei aufeinander folgenden Tagen
Zetterström 2001	Schwere Exazerbationen: Notwendigkeit einer Intervention mit oralen Steroiden und/oder Studienabbruch wegen Asthma-Verschlechterung und/oder PEFR Raten von $< 70\%$ des Mittelwertes aus der Run-in-Phase an zwei aufeinander folgenden Tagen. Leichte Exazerbationen: zwei aufeinander folgende Tage mit: PEF $< 80\%$ des Mittelwertes der Run-in-Phase und/oder Gebrauch von ≥ 4 Dosen mehr Bedarfsmedikation an 24 Stunden als im Durchschnitt während der Run-in-Phase und/oder nächtliches Erwachen wegen Asthma
Rosenhall 2002	Notwendigkeit einer Intervention mit oralen Glukokortikosteroiden

Tabelle 13: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Exazerbationen

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis
Jugendliche und Erwachsene		
Jenkins 2006 Form/Bud; N = 226 Form+Bud; N = 115 12 W	Anteil Patienten mit leichter Exazerbation	Anteil Patienten mit Exazerbation % ca. 45 % ca. 51 % <i>(Werte aus Kaplan-Meier-Kurve abgelesen)</i>
	<i>Gruppenunterschied</i>	relative Risikoreduktion zugunsten Form/Bud 17 %; p = 0,13
	Tage mit leichten Exazerbationen [%]	% Tage mit leichten Exazerbationen
	Form/Bud Form+Bud	n. g. n. g.
	<i>Gruppenunterschied</i>	<i>Differenz der Mittelwerte</i> <i>Form/Bud - Form+Bud</i> -2,9 95 % KI: (-8,0; 2,2)
	Zeit bis zur ersten leichten Exazerbation	Tage bis zur leichten Exazerbation
	Form/Bud Form+Bud	n. g. n. g.
	<i>Gruppenunterschied</i>	<i>Hazard Ratio Form/Bud vs. Form+Bud</i> 0,833 95 % KI: (0,605; 1,147)

Fortsetzung

Tabelle 13 (Fortsetzung): Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Exazerbationen

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis
<i>Erwachsene</i>		
Zetterström 2001 Form/Bud; N = 123 Form+Bud; N = 115 12 W	Anteil Patienten mit schweren Exazerbationen	Anteil Patienten mit Exazerbation % Form/Bud 6,5 % Form+Bud 9,6 %
	<i>Gruppenunterschied</i>	n. s.
	Anteil Patienten mit leichten Exazerbationen	Anteil Patienten mit Exazerbation % beide Gruppen ca. 40 % (Werte aus Grafik abgelesen)
	<i>Gruppenunterschied</i>	n. g.
Rosenhall 2002 Form/Bud; N = 390 Form+Bud; N = 196 26 W	Anteil Patienten mit Exazerbation	Anteil Patienten mit Exazerbation % Form/Bud 15 % Form+Bud 14 %
	<i>Gruppenunterschied</i>	n. g.
	Nicht definiert	Anteil Patienten mit Exazerbation % Form/Bud n. g. Form+Bud n. g.
Rosenhall 2003a+b Form/Bud; N = 218 Form+Bud; N = 103 52 W	<i>Gruppenunterschied</i>	„no significant differences between treatment groups in the time to first exacerbation (defined as the first use of oral glucocorticosteroid)“
Kursiv gedruckte Daten stammen aus den Berichten im Studienergebnisregister des Herstellers Bud: Budesonid; Form: Formoterol; N: randomisierte Patienten, n. g.: nicht genannt; W: Wochen		

In den Studien zum Vergleich von Form/Bud mit Form+Bud wurde in der Arbeit von Jenkins 2006 ein numerisch auffälliger Unterschied des Anteils von Patienten mit leichten Exazerbationen zugunsten der fixen Medikamentenkombination beobachtet; das Ergebnis erreicht allerdings keine statistische Signifikanz. Auch für den Anteil der Tage mit leichten Exazerbationen sowie für die Zeit bis zur ersten leichten Exazerbation zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der fixen und freien Kombination von Formoterol und Budesonid.

Zetterström 2001 berichtete eine numerisch auffällig niedrigere Rate an schweren Exazerbationen in der mit der Fixkombination behandelten Gruppe. Statistische Signifikanz erreichte dieses Ergebnis nicht. Die beobachteten Raten an leichten Exazerbationen scheinen vergleichbar in den Behandlungsgruppen. Wegen der niedrigen Auflösung der grafischen Darstellung (Kaplan-Meier-Kurve) in der Publikation, sind die absoluten Häufigkeiten nur

größenordnungsmäßig abzuschätzen und liegen mit ca. 40 % zwischen den von Rosenhall 2003 und Jenkins 2006 berichteten Raten. Aus der Graphik der Kaplan-Meier Auswertung geht hervor, dass die Zeit bis zum Auftreten der ersten leichten Exazerbation in der mit der Fixkombination behandelten Gruppe in den ersten 30 Tagen der Behandlung länger war als in der mit der freien Kombination behandelten Gruppe. Auf statistische Signifikanz getestet wurde dieser Unterschied allerdings nicht. Nach 12 Wochen Behandlung war die Exazerbationsrate in den beiden Behandlungsgruppen allerdings wieder vergleichbar.

In der Studie von Rosenhall 2002 wurde kein Unterschied in der Häufigkeit von Exazerbationen zwischen den Behandlungsarmen erkennbar. Da die Studie Rosenhall 2003a+b die Fortführung der Studie von Rosenhall 2002 darstellt, ist von der Verwendung der gleichen Operationalisierung auszugehen. Auch in der Extensionsstudie wurde berichtet, dass keine signifikanten Unterschiede der Exazerbationsraten auftraten, ohne dass absolute Zahlen angegeben wurden.

Die Diskrepanz in der Höhe der berichteten Exazerbationsraten erklärt sich vermutlich über die unterschiedlichen Operationalisierungen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in den Studien mit dem Vergleich Form/Bud versus Form+Bud hinsichtlich der Zielgröße Exazerbation keine signifikanten Unterschiede zwischen den Darreichungsformen feststellbar sind. Die numerisch auffälligen, aber nicht statistisch signifikanten Ergebnisse sind für die Gesamtheit der Studien nicht konsistent.

5.3.1.3 Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen

Krankenhausaufnahmen und ambulante ärztliche Behandlung sind einerseits versorgungsrelevante Zielgrößen, andererseits stellen sie eine belastende Krankheitsfolge dar. Im Gegensatz zu den Exazerbationen, die vor allem wenn es sich um leichte Exazerbationen handelt, von den Patienten im Selbstmanagement beherrscht werden, stehen Krankenhausaufnahmen und ungeplante ambulante Konsultationen als Indikator für nicht mehr selbst beherrschbare klinische Verschlechterungen. Die Ergebnisse zu Krankenhausaufnahmen und ambulanten Konsultationen werden in Tabelle 14 präsentiert.

Tabelle 14: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis	
<i>Erwachsene</i>		Anlässe/Patient/52 W Mittelwert ^a	
Rosenhall 2003a+b Form/Bud; N = 218 Form+Bud; N = 103 52 W	Inanspruchnahme von Versorgungs- leistungen	Krankenhaustage	
		Form/Bud	0
		Form+Bud	0
		Gruppenunterschied	0
			Besuche in Notaufnahme
		Form/Bud	0,10
		Form+Bud	0,34
		Gruppenunterschied	-0,24
			Arztbesuche
		Form/Bud	0,27
		Form+Bud	0,42
		Gruppenunterschied	-0,15
			Konsultation Krankenschwester
		Form/Bud	0,22
		Form+Bud	0,13
		Gruppenunterschied	0,09
			Hausbesuche
		Form/Bud	0,18
		Form+Bud	0,26
		Gruppenunterschied	-0,08
			telefonische Konsultationen
Form/Bud	0,71		
Form+Bud	0,78		
Gruppenunterschied	-0,07		
<i>Gruppenunterschied</i>		<i>Unterschiede nicht auf Signifikanz geprüft</i>	
a: Streuungsmaße nichtverfügbar Form: Formoterol; Bud: Budesonid; N: randomisierte Patienten, n. g.: nicht genannt; W: Wochen			

Informationen zu Konsultationsraten waren in den Vergleichsstudien von Form/Bud versus Form+Bud lediglich der Extensionsstudie von Rosenhall 2003a+b zu entnehmen. Sie zeigten mit Ausnahme der Konsultationen von Pflegepersonen sowie der Krankenhaustage höhere mittlere Inanspruchnahmeraten in der Gruppe der mit der freien Medikamentenkombination behandelten Patienten. Die Interpretation der Daten wird durch das Fehlen von Streuungsmaßen sowie von Angaben zur Zahl der betroffenen Patienten erschwert. So bleibt unklar, ob die Unterschiede z. B. durch eine kleine Zahl von Patienten mit hohen Ereignisraten zustande kommen, oder ob eine große Zahl von Patienten betroffen war. Die

Unterschiede wurden nicht auf Signifikanz getestet. Die Raten, die als mittlere Anzahl von Anlässen pro Person in 12 Monaten ausgedrückt wurden, lagen in beiden Gruppen sehr niedrig (<1 Anlass/Person/12 Monate). Die Relevanz der beobachteten Unterschiede ist unklar.

5.3.1.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Vergleichbarkeit und Interpretation der Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen wird, wie auch schon für die Exazerbationen ausgeführt, durch unterschiedliche Definitionen, Operationalisierungen und Erfassungsmodalitäten erschwert.

In der Studie von Jenkins 2006 wurden zwei Arten von unerwünschten Ereignissen unterschieden: Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (serious adverse events) wurden Ereignisse charakterisiert, die tödlich oder lebensbedrohlich verlaufen, die eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich machen, bzw. die zu signifikanter Beeinträchtigung oder zu vorgeburtlichen Schädigungen führen. Ein Teil der Ereignisse wurde als medikamentenassoziiert (drug related) beschrieben, ohne dass hierfür eine genaue Definition gegeben wurde. Bei der Darstellung der Art der unerwünschten Ereignisse wurden die am häufigsten aufgetretenen Ereignisse (Inzidenz $\geq 5\%$ der Patienten) und pharmakologisch vorhersagbare Ereignisse berichtet. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse bei Jenkins 2006 stützte sich auf spontane Berichte und auf die Antworten auf eine Standardfrage im Rahmen der regulären Untersuchungstermine.

Die Studie von Zetterström 2001 stützte sich bei der Erfassung der unerwünschten Ereignisse ebenfalls auf spontane Berichte und die Antworten auf eine Standardfrage anlässlich der regulären Untersuchungstermine. Es wurde zwischen der Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unterschieden. Da diese nicht weiter spezifiziert wurden, ist von der Verwendung der üblichen, im Rahmen von Zulassungsstudien verwendeten Operationalisierung auszugehen.

In den Arbeiten von Rosenhall 2002 und 2003a+b galten unerwünschte Ereignisse als primäre Zielgröße, eine genaue Definition fehlte allerdings. Verschlechterungen des Asthmas wurden als unerwünschtes Ereignis gezählt, wenn die Symptome (Giemen, Husten, Engegefühl in Brust, Dyspnoe, Atemlosigkeit, Schleimabsonderung) ernsthaft waren oder im Studienabbruch resultierten. Des Weiteren wurden, ebenfalls ohne präzise Definition, schwerwiegende und zu Studienabbruch führende unerwünschte Ereignisse berichtet. Die Darstellung der Arten von aufgetretenen unerwünschten Ereignissen unterscheidet zwischen „am häufigsten aufgetretenen Ereignissen“ (Inzidenz $\geq 3\%$ der Patienten) und pharmakologisch vorhersagbaren unerwünschten Ereignissen. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse erfolgte über standardisierte Fragebögen (Art, Beginn, Dauer, maximale Intensität der unerwünschten Ereignisse, Gegenmaßnahmen, Erholung) während der klinischen Untersuchungstermine.

Tabelle 15 zeigt Raten unerwünschter Ereignisse.

Tabelle 15: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Unerwünschte Ereignisse

Studie, (Studiendauer) N ^a	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)	Schwerwiegende UE	Medikamenten- assoziierte UE	Studienabbruch wegen UE insgesamt /Asthma N (%)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Jugendliche und Erwachsene				
Jenkins 2006 (24 W)				
Form/Bud (N = 226)	116 (51)	8 (4)	23 (10) ^b	9 (4)/n. g.
Form+Bud (N = 115)	63 (55)	3 (3)	17 (15) ^b	6 (5)/n. g.
Erwachsene				
Zetterström 2001 (12 W)				
Form/Bud (N = 123)	n. g.	0	n. g.	13 (n. g.)/5 (4,1)
Form+Bud (N = 115)		4 ^c		13 (n. g.)/8 (7,0)
Rosenhall 2002 (26 W)				
Form/Bud (N = 389)	n. g. (77)	13 (3,3)	n. g.	11 (n. g.)/7 (2,3) ^d
Form+Bud (N = 196)	n. g. (69)	5 (2,6)		9 (n. g.)/5 (3,1) ^d
Rosenhall 2003a+b (52 W ^e)				
Form/Bud (N = 218)	n. g. (87)	8 (3,7)	n. g.	n. g. (1,8)/n. g. (1,4)
Form+Bud (N = 103)	n. g. (82)	6 (5,8) (davon 1 mögl. Med.-assoz.)		n. g. (2,9)/n. g. (4,9)
a: randomisierte Patienten b: „pharmacologically predictable“: Kopfschmerzen, Tremor, Dysphonie c: Ereignisse (nicht Patienten) d: keine Übereinstimmung zwischen Prozentangaben in Tabelle 3 und Fallzahlen im Text (S.430) e: Beobachtungszeitraum am Beginn des Diskussionsteils (Rosenhall 2003a) spezifiziert als 12 Monate Bud: Budesonid; Form: Formoterol; Med.-assoz.: Medikamenten-assoziiert; N: Patientenzahl, n. g.: nicht genannt, UE: unerwünschtes Ereignis, W: Wochen				

In der Studie von Jenkins 2006 wurden keine konsistenten numerisch auffälligen Tendenzen zu höheren Raten unerwünschter Ereignisse in einem der Behandlungsarme beobachtet. Testungen auf statistische Signifikanz wurden nicht vorgenommen.

In der Arbeit von Zetterström 2001 wurden in der mit der freien Kombination behandelten Gruppe 4 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beobachtet, in der mit der fixen Kombination behandelten Gruppe traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Die Art der Ereignisse wurde von den Autoren jedoch als nicht medikamentenassoziiert interpretiert. Im Vergleich der Häufigkeiten einzelner unerwünschter Ereignisse wurden keine

auffälligen Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtet. Tests auf statistische Signifikanz wurden nicht vorgenommen.

In den Studien von Rosenhall 2002 und 2003a+b war die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in den mit dem fixen Kombinationspräparat versorgten Behandlungsarmen tendenziell höher, Tests auf statistische Signifikanz wurden nicht vorgenommen und in der Interpretation der Autoren wird der Unterschied als „klinisch nicht relevant“ bezeichnet. Für die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen wurde zusätzlich die Rate pro Behandlungstag, adjustiert für Gesamtzeit der Tage unter Behandlung berechnet. Sie betrug für die Form/Bud Gruppe 0,009 Ereignisse/Behandlungstag, für die Form+Bud-Gruppe 0,008 Ereignisse/Behandlungstag. Auch für die anderen Typen unerwünschter Ereignisse ergaben die Rosenhall Studien keine klaren Gruppenunterschiede.

Zwischen den Studien unterscheidet sich die Gesamtrate der berichteten unerwünschten Ereignisse deutlich. Obwohl es sich bei Jenkins 2006 um eine Hochdosisstudie handelt, lag die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen deutlich unterhalb der in den Rosenhall-Studien berichteten Rate. Möglicherweise kommen hier die erwähnten Definitions- und Erfassungsunterschiede zum Tragen. In der Arbeit von Zetterström 2001 wurden keine Gesamtraten berichtet.

Tabelle 16 zeigt die häufigsten unerwünschten Ereignisse in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 16: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Unerwünschte Ereignisse nach Art und Häufigkeit

Studie (Beobachtungsdauer)	Art des UE	Form/Bud n (%)	Form+Bud n (%)
Jugendliche und Erwachsene			
Jenkins 2006 (24 W) Form/Bud (N = 226) Form+Bud (N = 115)	Atemwegsinfekt	30 (13)	17 (15)
	Bronchitis	12 (5)	5 (4)
	Rhinitis	12 (5)	4 (3)
	Pharyngitis	12 (5)	3 (3)
	Kopfschmerzen ^a	6 (3)	5 (4)
	Tremor ^a	10 (4)	9 (8)
	Dysphonie ^a	7 (3)	3 (3)
	<i>Gruppenunterschiede: nicht getestet</i>		
Erwachsene			
Zetterström 2001 (12 W) Form/Bud (N = 123) Form+Bud (N = 115)	Atemwegsinfekt	30 (24)	25 (22)
	Asthma-Verschlechterung	7 (6)	9 (8)
	Viraler Infekt	6 (5)	7 (6)
	Pharyngitis	6 (5)	4 (4)
	Rhinitis	3 (2)	5 (4)
	Kopfschmerzen ^a	3 (2)	3 (3)
	Dysphonie ^a	0	4 (4)
	Husten	5 (4)	1 (1)
	Gastroenteritis	1 (1)	2 (2)
	Rückenschmerz	4 (3)	3 (3)
<i>Gruppenunterschiede: nicht getestet</i>			
Rosenhall 2002 (26 W) Form/Bud (N = 389) Form+Bud (N = 196)	Atemwegsinfekt	(35,7)	(30,6)
	Virusinfekt	(10,0)	(8,7)
	Rachenirritation ^a	(6,7)	(4,1)
	Bronchitis	(5,9)	(7,7)
	Pharyngitis	(6,4)	(4,1)
	Kopfschmerzen	(5,9)	(4,6)
	Sinusitis	(4,9)	(6,1)
	Tremor ^a	(4,1)	(4,6)
	Rhinitis	(4,9)	(2,6)
	Dysphonie ^a	(4,6)	(2,0)
	Rückenschmerz	(3,1)	(2,0)
<i>Gruppenunterschiede: nicht getestet</i>			

(Fortsetzung)

Tabelle 16 (Fortsetzung): Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Unerwünschte Ereignisse nach Art und Häufigkeit

Studie (Beobachtungsdauer)	Art des UE	Form/Bud n (%)	Form+Bud n (%)
<i>Erwachsene</i>			
Rosenhall 2003a+b (52 W ^b) Form/Bud (N = 218) Form+Bud (N = 103)	Atemwegsinfekt	119 (55)	47 (46)
	Virusinfekt	25 (11)	8 (8)
	Kopfschmerzen	18 (8)	10 (10)
	Pharyngitis	18 (8)	6 (6)
	Dysphonie	15 (7)	5 (5)
	Sinusitis	12 (6)	6 (6)
	Rhinitis	14 (6)	3 (3)
	Tremor	12 (6)	4 (4)
	Bronchitis	8 (4)	6 (6)
	Rückenschmerz	11 (5)	2 (2)
	<i>Gruppenunterschied: jeweils nicht signifikant, p>0,1</i>		
a: pharmakologisch zu erwartende UE („pharmacologically predictable“)			
b: Beobachtungszeitraum am Beginn des Diskussionsteils (Rosenhall 2003a) spezifiziert als 12 Monate			

Bei der Aufschlüsselung nach Art der unerwünschten Wirkungen wurden ebenfalls keine Gruppenunterschiede deutlich, wobei eine statistische Testung lediglich für die 12-Monatsdaten von Rosenhall 2003a vorgenommen wurde. Die Ergebnisse verdeutlichen außerdem, dass die im Vergleich zu Jenkins 2006 bei Rosenhall 2002 registrierten höheren Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen in erster Linie auf Atemwegsinfekte und Virusinfekte zurückzuführen waren, bei den pharmakologisch zu erwartenden unerwünschten Ereignissen fanden sich in etwa vergleichbare Raten. Dies unterstreicht die Vermutung, dass es sich um erfassungsbedingte Unterschiede handelt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in den 4 betrachteten Studien keine Unterschiede hinsichtlich Häufigkeit und Art von unerwünschten Wirkungen zwischen den Darreichungsformen Form/Bud und Form+Bud feststellbar waren.

5.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In klinischen Studien dient die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als Zielgröße dazu, explizit die subjektive Wahrnehmung eines Behandlungserfolges durch die Patienten zu erfassen.

In den Studien von Rosenhall 2002 sowie Rosenhall 2003a+b wurde zur Messung der Lebensqualität das Asthma-spezifische Instrument „Mini Asthma Quality of Life Questionnaire“ (MiniAQLQ) verwendet. Mithilfe dieses 15 Items umfassenden Instrumentes werden Beeinträchtigungen durch die Asthma-Erkrankung in 4 Dimensionen erfragt: Symptome, Aktivitätseinschränkungen, emotionale Funktionen und Umweltinteraktionen. Jedes Item wird auf einer Skala von 0 = schwere Asthma-Probleme bis 7 = leichte bis keine Asthma-bedingten Limitationen erfasst. Zusätzlich wird ein Gesamt-Score errechnet (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis		
Erwachsene				
Rosenhall 2002 Form/Bud (N = 390) Form+Bud (N = 196) 26 W	Mittlerer adjustierter Anstieg des Gesamt-MiniAQLQ-Scores vom Ausgangswert		Studienbeginn MW (Spannweite)	Woche 13/26 ^a Anstieg (95 %-KI)
		Form/Bud	5,3 (2-7)	0,48 (0,39-0,57)
		Form+Bud	5,4 (3-7)	0,45 (0,33-0,56)
	Domäne: Symptome	Form/Bud	5,1 (2-7)	0,60 (0,49-0,71)
		Form+Bud	5,2 (1-7)	0,53 (0,38-0,67)
	Domäne: Aktivität	Form/Bud	5,6 (1-7)	0,31 (0,21-0,41)
		Form+Bud	5,3 (2-7)	0,32 (0,19-0,45)
	Domäne: Emotion	Form/Bud	5,4 (2-7)	0,56 (0,46-0,67)
		Form+Bud	5,3 (2-7)	0,55 (0,41-0,69)
	Domäne: Umwelt	Form/Bud	5,2 (2-7)	0,40 (0,29-0,51)
	Form+Bud	5,3 (2-7)	0,40 (0,26-0,55)	
<i>Gruppenunterschiede</i>		n. s. für den Gesamt-Score und für alle Domänen		
Rosenhall 2003a+b Form/Bud (N = 218) Form+Bud (N = 103) 52 W	Mittlerer adjustierter Anstieg des MiniAQLQ-Score vom Ausgangswert		Studienbeginn MW (Spannweite)	Woche 26 Anstieg (95 %-KI)
		Form/Bud	n. g.	n. g.
		Form+Bud	n. g.	n. g.
<i>Gruppenunterschied</i>		der im ersten Studienteil erzielte Anstieg wurde gehalten, Gruppenunterschied zu 9 und 12 Monaten: n. s.		
a: mittlere Änderung von Studienbeginn zum mittleren Wert aus Woche 13 und 26 Form: Formoterol; Bud: Budesonid; KI: Konfidenzintervall, MiniAQLQ: Mini Asthma Quality of Life Questionnaire; MW: Mittelwert; N: randomisierte Patienten, n. g.: nicht genannt; n. s.: nicht signifikant, W: Wochen				

In der Studie von Rosenhall 2002 wurden in beiden Behandlungsarmen statistisch signifikante Verbesserungen sowohl im Gesamt-MiniAQLQ-Score als auch in den Einzeldomänen

„Aktivität“, „Symptome“, „Emotion“ und „Umwelt“ registriert. Für den Gesamt-Score sowie für die Einzeldomänen Symptome, Emotion und Umwelt lagen die mittleren Änderungen in beiden Gruppen etwa bei 0,5. Rosenhall 2002 interpretiert Änderungen von >0,5 Punkten als klinisch relevant. Dazu ist anzumerken, dass eine „Minimal Important Difference“ von 0,5 nur für die Langversion des Fragebogens, den Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) gezeigt wurde [78]. Für den Mini-AQLQ wurde bisher keine MID veröffentlicht.

Unterschiede bezüglich der Verbesserung der Lebensqualität zwischen den Behandlungsarmen wurden nicht beobachtet. Auch in der Extensionsstudie (Rosenhall 2003a+b) zeigten sich bezüglich der Lebensqualität keine Unterschiede zwischen der fixen und der freien Kombination von Formoterol und Budesonid.

5.3.1.6 Lungenfunktion

Ergänzend zu den patientenrelevanten Endpunkten wird im Folgenden FEV₁ als Parameter der Lungenfunktion dargestellt. Berichtet wird die Veränderung der FEV₁ über die Studiendauer vom Ausgangswert, die absolut in Liter (l) oder in Prozentwerten angegeben werden kann. In allen 3 Studien wurden die Lungenfunktionsparameter nach den Vorgaben der European Respiratory Society gemessen.

Tabelle 18: Formoterol/Budesonid vs. Formoterol+Budesonid, FEV₁

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis		
Jugendliche und Erwachsene				
Jenkins 2006 Form/Bud; N = 226 Form+Bud; N = 115 12 W	Anstieg des FEV ₁ im Vergleich zum Ausgangswert	FEV₁		
			Studienbeginn	Woche 12
			[absolut (l); % erwartet]	[Anstieg absolut (l)]
		Form/Bud	2,07; 67 %	0,30
	Form+Bud	1,97; 65 %	n. g.	
	<i>Gruppenunterschied</i>	<i>n. g.</i>		
Erwachsene				
Zetterström 2001 Form/Bud; N = 123 Form+Bud; N = 115 12 W	Geometrische Mittelwerte (l) vom Ausgangswert und nach 12 W	FEV₁		
			Studienbeginn	Woche 12
		Form/Bud	2,28	2,47 (95 %-KI 2,40; 2,55)
		Form+Bud	2,33	2,50 (95 %-KI 2,43-2,58)
	<i>Gruppenunterschied</i>	<i>n. s.</i>		
Rosenhall 2002 Form/Bud; N = 390 Form+Bud; N = 196 26 W	Adjustierter Anstieg des FEV ₁ im Vergleich zum Ausgangswert	FEV₁		
			Studienbeginn	Woche 26
			[absolut (l); % erwartet]	[Anstieg relativ]
		Form/Bud	2,83; 94,1 %	5-6 %
	Form+Bud	2,90; 95,4 %	5-6 %	
	<i>Gruppenunterschied</i>	<i>n. g.</i>		
Rosenhall 2003a+b Form/Bud; N = 218 Form+Bud; N = 103 52 W	Adjustierter Anstieg des FEV ₁ (1 %) im Vergleich zum Ausgangswert	FEV₁		
			Studienbeginn	Woche 52
			[absolut (l); % erwartet]	[Anstieg relativ]
		Form/Bud	2,93; 94,3 %	4-6 %
	Form+Bud	2,99; 95,5 %	4-6 %	
	<i>Gruppenunterschied</i>	<i>n. g.</i>		
FEV ₁ : Einsekundenkapazität; Flu: Fluticasonpropionat, KI: Konfidenzintervall, N: randomisierte Patienten, n. g.: nicht genannt; n. s.: nicht signifikant, Salm: Salmeterol, W: Wochen				

In der Studie von Jenkins wurden verwertbare Angaben für die FEV₁ nur für den Studienarm Form/Bud berichtet, wobei die Ausgangswerte absolut und in % der erwarteten Werte, die Veränderung nur in absoluten Zahlen angegeben werden. Schätzt man anhand der gegebenen Daten die prozentuale Veränderung vom Ausgangswert, beläuft sich diese auf etwa 14 % in den 12 Studienwochen. Bei der Interpretation der Größenordnung ist zu beachten, dass in die Studie Patienten mit deutlich gegenüber dem Normalwert erniedrigten FEV₁ (ca. 75 % der

erwarteten Werte) aufgenommen wurden. Außerdem handelt es sich um eine „Hochdosis-Studie“, in welcher im Vergleich zu den Arbeiten von Rosenhall 2002, Rosenhall 2003a+b und Zetterström 2001 die doppelte Medikamentendosis zum Einsatz kam. Für den Vergleich Form/Bud versus Form+Bud konnten die von Jenkins berichteten Daten nicht herangezogen werden.

In der Studie von Zetterström 2001 wurden ausschließlich absolute Angaben sowohl für den FEV₁ Ausgangswert, als auch für den mittleren Wert bei Studienende gemacht. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden nicht gefunden. Schätzt man anhand der gegebenen Daten die prozentuale Veränderung, so belaufen sich die Werte auf 8 % (Form/Bud) und 7 % (Bud + Form). Die Größenordnung der erzielten Veränderung lag damit zwischen den von Jenkins 2006 und Rosenhall 2002 und 2003a+b berichteten Werten, was die Annahme, dass die erzielbare Veränderung von den Ausgangswerten abhängt, bestätigt. Die in die Studie von Zetterström eingeschlossenen Patienten wiesen mittlere FEV₁ Ausgangswerte an der Grenze des Normalbereichs auf.

In die Studien von Rosenhall 2002 und Rosenhall 2003a+b wurden Patienten mit im Mittel weitgehend normalen FEV₁ Werten herangezogen. Die Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten war, über 26 bzw. 52 Wochen betrachtet, dementsprechend niedrig, ihre klinische Relevanz fraglich. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden nicht gesehen.

5.3.2 Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason

5.3.2.1 Asthma-Symptomatik

In den Studien zum Vergleich der fixen und freien Kombination von Salmeterol und Fluticason wurden die Asthma-Symptome einheitlich mit einer sechsstufigen Skala für Symptome am Tag und einer fünfstufigen Skala für Symptome in der Nacht erhoben. Aubier 1999 dokumentierte zusätzlich den Einfluss des Asthmas und der Medikation auf einer Schlaf-Skala. Diese Skala hatte die 3 Items (Schlaflosigkeit durch Asthma, Beeinträchtigung der Arbeit durch Asthma, Nächte mit mindestens 1 Erwachen wegen Asthmas), aus denen zusätzlich ein Gesamt-Score errechnet wurde.

Darüber hinaus wurde in allen Studien der Gebrauch an Bedarfsmedikation am Tag bzw. in der Nacht dokumentiert.

Zur Charakterisierung des Effekts der Behandlung auf die Asthma-Symptomatik wurden primär die Ergebnisse der Asthma-Symptomskalen und der Schlaf-Skala betrachtet. Daten zur Bedarfsmedikation als Maß für eine Symptomatik, die die Patienten als behandlungsbedürftig erleben, wurden ergänzend dargestellt.

Die Präsentation der Daten zur Symptomatik und zum Gebrauch von Bedarfsmedikation in den Publikationen war bezüglich der dargestellten Auswertungen sehr heterogen, so dass ein Vergleich der Ergebnisse zwischen den Studien nicht ohne weiteres möglich war (siehe Tabelle 19 und Tabelle 22). Zusätzlich wurden deshalb aus den Studienberichten, die von der Firma GSK zur Verfügung gestellt wurden, Ergebnisse zum Anteil der Patienten, die symptomfrei waren bzw. keine Bedarfsmedikation verwendeten, dargestellt (Tabelle 20 und Tabelle 23).

Tabelle 19 zeigt die Ergebnisse zur Asthma-Symptomatik aus den Publikationen.

Tabelle 19: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Asthma-Symptomatik (Daten aus den Publikationen)

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis		
Erwachsene				
Aubier 1999 Salm/Flu, N = 167 Salm+Flu, N = 171 28 W; Beobachtung Asthma-Symptome 12 W	symptomfreie Tage und Nächte (%) Mittelwert, Streuungsmaß n. g. (Daten aus Abbildung 2 abgelesen)	Symptomfreie Tage		
		Studienbeginn	Woche 1-12	
		Salm/Flu	n. g.	38 %
		Salm+Flu	n. g.	38 %
		<i>Gruppenunterschied für symptomfreie Tage in W 1-12</i>		<i>Gruppenunterschied:</i> n. s.
		Symptomfreie Nächte		
			Studienbeginn	Woche 1-12
		Salm/Flu	n. g.	59 %
		Salm+Flu	n. g.	57 %
		<i>Gruppenunterschied für symptomfreie Nächte in W 1-12</i>		<i>Gruppenunterschied:</i> n. s.
Bateman 1998 Salm/Flu, N = 121 Salm+Flu, N = 123 12 W	Anteil (%) von Patienten mit medianem Symptom-Score (Tag bzw. Nacht) = 0	Patienten mit medianem Symptom-Score (Tag) = 0		
		Studienbeginn	Woche 1-12	
		Salm/Flu	17 %	60 %
		Salm+Flu	15 %	64 %
		<i>Gruppenunterschied für Patienten mit medianem Symptom-Score (Tag) = 0 in W 1-12</i>		<i>Gruppenunterschied:</i> n. s.
		Patienten mit medianem Symptom-Score (Nacht) = 0		
			Studienbeginn	Woche 1-12
		Salm/Flu	35 %	70 %
		Salm+Flu	31 %	74 %
		<i>Gruppenunterschied für Patienten mit medianem Symptom-Score (Nacht) = 0 in W 1-12</i>		<i>Gruppenunterschied:</i> n. s.
	Anteil (%) von Patienten mit > 75 % symptomfreien Tagen	Patienten mit > 75 % symptomfreien Tagen		
		Studienbeginn	Woche 1-12	
		Salm/Flu	3 %	40 %
		Salm+Flu	3 %	43 %
	<i>Gruppenunterschied für Patienten mit symptomfreien Tagen W 1-12</i>		<i>Gruppenunterschied:</i> n. s.	

(Fortsetzung)

Tabelle 19 (Fortsetzung): Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Asthma-Symptomatik (Daten aus den Publikationen)

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis		
Bateman 1998 Salm/Flu, N = 121 Salm+Flu, N = 123 12 W	Anteil (%) von Patienten mit > 75 % symptomfreien Nächten	Patienten mit > 75 % symptomfreien Nächten		
			Studienbeginn	Woche 1-12
		Salm/Flu	16 %	54 %
		Salm+Flu	10 %	57 %
	<i>Gruppenunterschied für Patienten mit symptomfreien Nächten W 1-12</i>	<i>Gruppenunterschied: n. s.</i>		
Chapman 1999 Salm/Flu, N = 180 Salm+Flu, N = 191 28 W, Beobachtung Asthma-Symptome 12 W	Anteil (%) von Patienten mit medianem Symptom-Score (Tag bzw. Nacht) = 0	Patienten mit medianem Symptom-Score (Tag) = 0		
			Studienbeginn	Woche 1-12
		Salm/Flu	1 %	35 %
		Salm+Flu	2 %	32 %
		<i>Gruppenunterschied für Patienten mit medianem Symptom-Score (Tag) = 0 in W 1-12</i>	<i>Gruppenunterschied: n. s.</i>	
	Anteil (%) von Patienten mit >75 % symptomfreien Tagen und Nächten	Patienten mit medianem Symptom-Score (Nacht) = 0		
			Studienbeginn	Woche 1-12
		Salm/Flu	34 %	62 %
		Salm+Flu	30 %	53 %
		<i>Gruppenunterschied für Patienten mit medianem Symptom-Score (Nacht) = 0 in W 1-12</i>	<i>Gruppenunterschied: n. s.</i>	
Medianer Gruppenunterschied für Patienten mit symptomfreien Tagen in W 1-12	Patienten mit > 75 % symptomfreien Tagen			
		Studienbeginn	Woche 1-12	
	Salm/Flu	1 %	22 %	
	Salm+Flu	1 %	15 %	
	<i>Medianer Gruppenunterschied für Patienten mit symptomfreien Tagen in W 1-12</i>	<i>Gruppenunterschied: 0 % (90 % KI -4; 0)</i>		
Medianer Gruppenunterschied für Patienten mit symptomfreien Nächten W 1-12	Patienten mit > 75 % symptomfreien Nächten			
		Studienbeginn	Woche 1-12	
	Salm/Flu	23 %	48 %	
	Salm+Flu	20 %	42 %	
	<i>Medianer Gruppenunterschied für Patienten mit symptomfreien Nächten W 1-12</i>	<i>Gruppenunterschied: -3 % (90 % KI -9; 0)</i>		

(Fortsetzung)

Tabelle 19 (Fortsetzung): Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Asthma-Symptomatik (Daten aus den Publikationen)

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis		
Kinder				
Van den Berg 2000 Salm/Flu, N = 125 Salm+Flu, N = 132 12 W	Anteil (%) von Patienten mit medianem Symptom-Score (Tag bzw. Nacht) = 0	Patienten mit medianem Symptom-Score (Tag) = 0		
		Studienbeginn	Woche 1-12	
		Salm/Flu	24 %	61 %
		Salm+Flu	20 %	59 %
	<i>Gruppenunterschied für Patienten mit medianem Symptom-Score (Tag) = 0 in W 1-12</i>	<i>Gruppenunterschied:</i> p = 0,904		
		Patienten mit medianem Symptom-Score (Nacht) = 0		
		Studienbeginn	Woche 1-12	
		Salm/Flu	49 %	78 %
		Salm+Flu	51 %	76 %
	<i>Gruppenunterschied für Patienten mit medianem Symptom-Score (Nacht) = 0 in W 1-12</i>	<i>Gruppenunterschied:</i> p = 0,779		
Symptomfreie Tage und Nächte (medianer Prozentsatz) Streuungsmaß n. g. (Daten aus Graphik abgelesen)	Symptomfreie Tage			
	Studienbeginn	Woche 1-12		
	Salm/Flu	13 %	62 %	
	Salm+Flu	13 %	62 %	
<i>Gruppenunterschied für symptomfreie Tage W 1-12</i>	<i>Gruppenunterschied:</i> n. s.			
	Symptomfreie Nächte			
	Studienbeginn	Woche 1-12		
	Salm/Flu	42 %	82 %	
	Salm+Flu	57 %	80 %	
<i>Gruppenunterschied für symptomfreie Nächte W 1-12</i>	<i>Gruppenunterschied:</i> n. s.			
Flu: Fluticasonpropionat, KI: Konfidenzintervall, N: randomisierte Patienten, n. g.: nicht genannt; n. s.: nicht signifikant, Salm: Salmeterol, W: Wochen				

Zusammenfassend ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für die untersuchten Parameter der Asthma-Symptomatik zwischen den Gruppen mit freier und fixer Kombination von Salmeterol und Fluticason. In einer Studie (Chapman 1999) zeigte sich ein numerisch auffälliger Unterschied ohne statistische Signifikanz zu Gunsten des Kombinationspräparates gegenüber der Einzelapplikation (für die Parameter Patienten mit medianem Symptom-Score (Nacht) = 0; Patienten mit > 75 % symptomfreien Nächten). Der Anteil von Patienten ohne Asthma-Symptome wird in Tabelle 20 präsentiert.

Tabelle 20: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Patienten mit 100 % symptomfreien Tagen bzw. Nächten während des jeweiligen Zeitraums (Daten aus Studienberichten)

Studie (Beobachtungsdauer)	N	Studienbeginn ^a n (%)	Woche 9-12 n (%)	Gruppenunterschied p-Wert ^b
Erwachsene				
Aubier 1999 (12 W) ^c				
Symptomfreie Tage				
Salm/Flu	167	0	30 (20)	0,843
Salm+Flu	171	0	33 (21)	
Symptomfreie Nächte				
Salm/Flu		20 (13)	50 (33)	0,774
Salm+Flu		18 (12)	54 (35)	
Bateman 1998 (12 W)				
Symptomfreie Tage				
Salm/Flu	121	1 (1)	25 (23)	0,446
Salm+Flu	123	2 (2)	37 (34)	
Symptomfreie Nächte				
Salm/Flu		9 (8)	38 (35)	0,417
Salm+Flu		10 (9)	40 (36)	
Chapman 1999 (12 W) ^c				
Symptomfreie Tage				
Salm/Flu	180	0	19 (11)	0,307
Salm+Flu	191	0	15 (8)	
Symptomfreie Nächte				
Salm/Flu		26 (15)	55 (33)	0,133
Salm+Flu		23 (12)	49 (26)	
Kinder				
Van den Berg 2000 (12 W)				
Symptomfreie Tage				
Salm/Flu	125	4 (3)	25 (21)	0,473
Salm+Flu	132	2 (2)	24 (19)	
Symptomfreie Nächte				
Salm/Flu		20 (17)	40 (33)	0,432
Salm+Flu		18 (14)	41 (32)	
Alle Angaben stammen aus Studienberichten des Herstellers				
a: Woche 2 der Run-in-Phase (Ergebnis für Patienten mit Daten in Woche 9-12)				
b: p-Wert eines van-Elteren-Tests (Variable: % Tage ohne Symptome während des jeweiligen Zeitraums; Ausprägungen: ≤25, >25-50, >50-75, >75-<100, 100; verallgemeinerter Wilcoxon-Rangsummen-Test zum Vergleich der Behandlungen unter Berücksichtigung der Zentren); Daten in der Tabelle nur für die Ausprägung 100 % der Tage ohne Symptome; vollständige Daten in Tabelle D-2-1 und D-2-2 in Anhang D				
c: Asthma-Symptome wurden nur in den Wochen 1-12 erhoben; die Gesamtdauer der Studie war 28 Wochen				
Flu: Fluticasonpropionat; N: Zahl der randomisierten Patienten in der Studie; n: Zahl der Patienten; Salm: Salmeterol; W: Woche				

Ebenfalls keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede gab es für die Verteilung der Patienten mit symptomfreien Tagen bzw. Nächten (in Tabelle 20 wird nur der Anteil von Patienten mit 100 % symptomfreien Tagen bzw. Nächten gezeigt, die Gesamtverteilung findet sich in Anhang D-2, Tabellen D-2.1 und D-2.2). Der in den Daten aus der Publikation von Chapman 1999 beobachtete numerisch auffällige Unterschied zu Gunsten der fixen Kombination zeigte sich auch in dieser Auswertung für die nächtliche Symptomatik, nicht aber für die Symptome am Tag. In der Studie von Bateman 1998 war ein gegenläufiger Trend zu beobachten: von den Patienten, die die freie Kombination erhielten, erreichte ein numerisch auffällig höherer Anteil Symptomfreiheit (am Tag) als von den Patienten unter Fixkombination. Auch hier ist die klinische Relevanz der Gruppenunterschiede unklar. Insgesamt zeigte sich also kein konsistenter Vorteil für die fixe oder die freie Kombination von Salmeterol und Fluticason.

Tabelle 21 präsentiert die Ergebnisse zum Einfluss des Asthmas und der Studienmedikation auf den Schlaf der Patienten.

Tabelle 21: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Ergebnisse der Schlaf-Skala

Studie (Beobachtungsdauer)	Salm/Flu N = 167	Salm+Flu N = 171	Gruppenunterschied p-Wert ^a
Aubier 1999 (28 W)			
Mittelwert Gesamt-Score ^b			
Woche 0	64	67	
Woche 28	79	80	
Änderung W 0 nach W 28	15	13	
Medianer Gesamt-Score			
Ende der Behandlung	85 (n = 149)	86 (n = 153)	0,718
Alle Angaben stammen aus Studienberichten des Herstellers			
a: p-Wert eines Wilcoxon-Rangsummen-Tests			
b: Gesamt-Score transformiert auf eine Skala von 0-100; eine Zunahme des Score-Werts bedeutet eine Verbesserung			
Flu: Fluticasonpropionat; N: Zahl der randomisierten Patienten in der Studie; n: Zahl der Patienten in der Auswertung; Salm: Salmeterol; W: Woche			

Die Ergebnisse der Schlaf-Skala bestätigen die mit den Asthma-Symptom-Skalen erhobenen Daten. Im Lauf der Behandlung kommt es in beiden Gruppen zu einer Besserung der Symptomatik. Auch mit diesem Instrument zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Ergebnisse zur Asthma-Symptomatik machen auch deutlich, dass die Mehrheit der Patienten weiterhin Beschwerden hatte.

Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse zur Bedarfsmedikation aus den Publikationen.

Tabelle 22: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Gebrauch von Bedarfsmedikation (Daten aus den Publikationen)

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis	
Erwachsene			
Aubier 1999 ^{a,b} Salm/Flu, N = 167 Salm+Flu, N = 171 28 W Beobachtung der Einnahme von Bedarfsmedikation 12 W	Tage und Nächte (%) ohne Bedarfsmedikation Mittelwert, Streuungsmaß n. g.	Tage (%) ohne Bedarfsmedikation	
		Studienbeginn	Woche 1-12
	Salm/Flu	n. g.	45 %
	Salm+Flu	n. g.	47 %
	<i>Gruppenunterschied für Tage ohne Bedarfsmedikation W 1-12</i>	<i>Gruppenunterschied:</i> n. s.	
			Nächte (%) ohne Bedarfs-Notfallmedikation
Studienbeginn			Woche 1-12
Salm/Flu		n. g.	71 %
Salm+Flu		n. g.	65 %
<i>Gruppenunterschied für Nächte ohne Bedarfsmedikation W 1-12</i>		<i>Gruppenunterschied:</i> n. s.	
Bateman 1998 Salm/Flu, N = 121 Salm+Flu, N = 123 12 W		Anteil (%) von Patienten mit >75 % Tagen/Nächten ohne Bedarfsmedikation	Patienten mit > 75 % Tage ohne Bedarfsmedikation
	Studienbeginn		Woche 1-12
	Salm/Flu	14 %	54 %
	Salm+Flu	20 %	56 %
	<i>Gruppenunterschied für Tage ohne Bedarfsmedikation W 1-12</i>	<i>Gruppenunterschied:</i> n. s.	
			Patienten mit > 75 % Nächte ohne Bedarfsmedikation
Studienbeginn			Woche 1-12
Salm/Flu		36 %	68 %
Salm+Flu		36 %	72 %
<i>Gruppenunterschied für Nächte ohne Bedarfsmedikation W 1-12</i>		<i>Gruppenunterschied:</i> n. s.	

(Fortsetzung)

Tabelle 22 (Fortsetzung): Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Gebrauch von Bedarfsmedikation (Daten aus den Publikationen)

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis		
Chapman 1999 ^b Salm/Flu, N = 180 N = 191 (offen) 28 W Beobachtung der Einnahme von Bedarfsmedikation 12 W	Anteil (%) von Patienten mit >75 % Tagen/Nächten ohne Bedarfsmedikation	Patienten mit > 75 % Tage ohne Bedarfsmedikation		
		Studienbeginn	Woche 1-12	
	Medianer Gruppenunterschied für Tage ohne Bedarfsmedikation W 1-12	Salm/Flu	6 %	40 %
		Salm+Flu	11 %	34 %
	Medianer Gruppenunterschied für Nächte ohne Bedarfsmedikation W 1-12	Gruppenunterschied: -4 % (90 %-KI -11; 0)		
		Patienten mit > 75 % Nächte ohne Bedarfsmedikation		
Medianer Gruppenunterschied für Nächte ohne Bedarfsmedikation W 1-12	Studienbeginn	Woche 1-12		
	Salm/Flu	47 %	69 %	
	Salm+Flu	47 %	62 %	
	Gruppenunterschied: -3 % (90 %-KI -6; 0)			
Kinder				
Van den Berg 2000 Salm/Flu, N = 125 Salm+Flu, N = 132 12 W	Tage und Nächte ohne Salbutamol Bedarfsmedikation (medianer Anteil (%) Tage ohne Medikation) Streuungsmaß n. g.	Tage (%) ohne Bedarfs- Notfallmedikation		
		Studienbeginn	Woche 1-12	
	Medianer Gruppenunterschied für Tage ohne Bedarfsmedikation W 1-12	Salm/Flu	57 % ^a	89 % ^a
		Salm+Flu	46 % ^a	86 % ^a
	Medianer Gruppenunterschied für Nächte ohne Bedarfsmedikation W 1-12	Gruppenunterschied: -1 % (90 %-KI -5; 1; p = 0,235)		
		Nächte (%) ohne Bedarfs- Notfallmedikation		
Medianer Gruppenunterschied für Nächte ohne Bedarfsmedikation W 1-12	Studienbeginn	Woche 1-12		
	Salm/Flu	86 %	98 %	
	Salm+Flu	100 %	96 %	
	Gruppenunterschied: 0 % (90 %-KI -1; 0; p = 0,853)			
a: Werte aus Graphik abgeschätzt				
b: Asthma-Symptome wurden nur in den Wochen 1-12 erhoben; die Gesamtdauer der Studie war 28 Wochen Flu: Fluticasonpropionat; KI: Konfidenzintervall; N: randomisierte Patienten; n. g.: nicht genannt; n. s.: nicht signifikant; Salm: Salmeterol; W: Wochen				

Aus den Publikationen ist kein statistisch signifikanter Unterschied im Gebrauch der Bedarfsmedikation zu ersehen. Sofern Unterschiede auftraten, waren diese nicht konsistent über die Studien hinweg.

Der Anteil der Patienten ohne Gebrauch von Bedarfsmedikation (Daten aus Studienberichten) wird in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Patienten mit 100 % Tagen bzw. Nächten ohne Gebrauch von Bedarfsmedikation während des jeweiligen Zeitraums (Daten aus Studienberichten)

Studie (Beobachtungsdauer)	N	Studienbeginn ^a n (%)	Woche 9-12 n (%)	Gruppenunterschied p-Wert ^b
Erwachsene				
Aubier 1999 (12 W) ^c				
Tage ohne Bedarfsmedikation				
Salm/Flu	167	12 (8)	38 (25)	0,498
Salm+Flu	171	7 (4)	43 (28)	
Nächte ohne Bedarfsmedikation				
Salm/Flu		46 (31)	65 (43)	0,420
Salm+Flu		44 (28)	66 (43)	
Bateman 1998 (12 W)				
Tage ohne Bedarfsmedikation				
Salm/Flu	121	11 (10)	37 (34)	0,317
Salm+Flu	123	12 (11)	48 (44)	
Nächte ohne Bedarfsmedikation				
Salm/Flu		20 (18)	53 (48)	0,826
Salm+Flu		32 (29)	55 (50)	
Chapman 1999 (12 W) ^c				
Tage ohne Bedarfsmedikation				
Salm/Flu	180	5 (3)	31 (18)	0,047
Salm+Flu	191	13 (7)	31 (17)	
Nächte ohne Bedarfsmedikation				
Salm/Flu		57 (34)	84 (50)	0,002
Salm+Flu		49 (26)	65 (35)	
Kinder				
Van den Berg 2000 (12 W)				
Tage ohne Bedarfsmedikation				
Salm/Flu	125	31 (26)	48 (40)	0,470
Salm+Flu	132	32 (25)	50 (39)	
Nächte ohne Bedarfsmedikation				
Salm/Flu		57 (48)	72 (60)	0,849
Salm+Flu		66 (52)	75 (60)	
Alle Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller				
a: Woche 2 der Run-in-Phase (Ergebnis für Patienten mit Daten in Woche 9-12)				
b: p-Wert eines van-Elteren-Tests (Variable: % Tage ohne Bedarfsmedikation während des jeweiligen Zeitraums; Ausprägungen: ≤25, >25-50, >50-75, >75-<100, 100; verallgemeinerter Wilcoxon-Rangsummen-Test zum Vergleich der Behandlungen unter Berücksichtigung der Zentren); Daten in der Tabelle nur für die Ausprägung 100 % der Tage ohne Bedarfsmedikation; vollständige Verteilung siehe Anhang D.				
c: Asthma-Symptome wurden nur in den Wochen 1-12 erhoben, Gesamtdauer der Studie: 28 Wochen				
Flu: Fluticasonpropionat; N: Zahl der randomisierten Patienten; n: Zahl der Patienten; Salm: Salmeterol; W: Woche				

Die Verteilung der Tage bzw. Nächte ohne Bedarfsmedikation zeigte in der Studie von Chapman 1999 einen statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten der Fixkombination (in Tabelle 23 wird nur der Anteil von Patienten mit 100 % Tagen bzw. Nächten ohne Bedarfsmedikation dargestellt, die Gesamtverteilung findet sich in Anhang D-2, Tabellen D-2.3 und D-2.4). Die anderen Studien berichteten entweder keinen statistisch signifikanten Unterschied oder aber numerisch auffällige Unterschiede ohne statistische Signifikanz zu Gunsten der freien Kombination (Bateman 1998), so dass das Einzelergebnis von Chapman 1999 als nicht sehr belastbar eingestuft wird.

5.3.2.2 Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen

Daten zu Krankenhausaufnahmen und ambulanten Konsultationen wurden ausschließlich in der Studie von Aubier 1999 erhoben. Dazu wurden alle Kontakte mit Kliniken oder ambulanten Versorgungseinrichtungen, die außerhalb der Studienvisiten stattfanden, dokumentiert. Tabelle 24 fasst die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 24: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen

Studie (Studiendauer)	Salm/Flu N = 167	Salm+Flu N = 171
Aubier 1999 (28 W)		
Zahl der Kontakte mit Versorgungseinrichtungen	Zahl der Patienten (%)	Zahl der Patienten (%)
0	110 (66)	116 (68)
1	29 (17)	27 (16)
2	14 (8)	15 (9)
3	4 (2)	8 (5)
4	6 (4)	4 (2)
5	4 (2)	0
6	0	1 (<1)
Ambulante Kontakte	Zahl der Kontakte	Zahl der Kontakte
<i>Telefon (Gesamtzahl)</i>	6	9
Pflegekraft	0	0
Praktischer Arzt	4	5
Facharzt	2	4
<i>Hausbesuch am Tag (Gesamtzahl)</i>	28	24
Pflegekraft	0	0
Praktischer Arzt	24	22
Facharzt	4	2
<i>Hausbesuch in der Nacht (Gesamtzahl)</i>	0	0
Pflegekraft	0	0
Praktischer Arzt	0	0
Facharzt	0	0
<i>Besuch in der Praxis (Gesamtzahl)</i>	75	71
Pflegekraft	1	3
Praktischer Arzt	51	47
Facharzt	23	21
<i>Besuch in der Klinikambulanz</i>	14	11
Pflegekraft	0	0
Praktischer Arzt	2	2
Facharzt	12	9
Krankenhausaufnahmen	Zahl der Patienten	Zahl der Patienten
Notaufnahme	0	2
Intensivstation	1	0
Allgemeine Station	3	4
Alle Angaben stammen aus dem Studienbericht des Herstellers Flu: Fluticasonpropionat; N: Zahl der randomisierten Patienten in der Studie; n: Zahl der Patienten; Salm: Salmeterol; W: Woche		

Die Mehrzahl der Patienten benötigte außerhalb der Studienvsiten keine medizinische Betreuung wegen des Asthmas. Der Anteil von Patienten, die zusätzlich medizinisch betreut wurden, unterschied sich unter Behandlung mit der fixen oder freien Kombination nicht. Auch die Zahl der ambulanten Kontakte sowie die Zahl der Patienten, die in ein Krankenhaus aufgenommen werden mussten, waren zwischen den Gruppen vergleichbar.

5.3.2.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden auf Basis der in den Studien berichteten unerwünschten Ereignisse bewertet. In allen Studien wurden unerwünschte Ereignisse durch eine Standardfrage während der Besuche im Studienzentrum sowie durch Patiententagebücher erhoben.

Tabelle 25 zeigt die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen.

Tabelle 25: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Unerwünschte Ereignisse

Studie (Studiendauer) N ^a	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)	Schwerwiegende UE	Medikamenten- assoziierte UE	Studienabbruch wegen UE
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Erwachsene				
Aubier 1999 (28 W)				
Salm/Flu (N = 167)	119 (71)	3 (2)	28 (17)	16 (10)
Salm+Flu (N = 171)	124 (73)	8 (5)	24 (14)	16 (9)
			Asthma-assoz. 4 (2) 6 (4)	
Bateman 1998 (12 W)				
Salm/Flu (N = 121)	88 (73)	3 (2)	18 (15)	11 (9)
Salm+Flu (N = 123)	69 (56)	2 (2)	17 (14)	9 (7)
	Kopfschmerzen 15 (12) 5 (4) (p = 0,02)			Asthma-assoz. 4 3
Chapman 1999 (28 W)				
Salm/Flu (N = 180)	160 (89)	8 (4)	44 (24)	12 (7)
Salm+Flu (N = 191)	164 (85)	8 (4)	40 (21)	9 (5)
				Asthma-assoz. 5 5
Kinder				
Van den Berg 2000 (12 W)				
Salm/Flu (N = 125)	84 (67)	4 (3)	13 (10)	2*
Salm+Flu (N = 132)	78 (59)	0	6 (5)	2
				* davon 1 evtl. Med.-assoz.
a: randomisierte Patienten Flu: Fluticasonpropionat; Med.-assoz.: Medikamenten-assoziiert; N: Zahl der Patienten; n. g.: nicht genannt; Salm: Salmeterol; UE: unerwünschtes Ereignis; W: Wochen				

In den Studien von Aubier 1999 und Chapman 1999 zeigten sich keine Unterschiede in der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse. Bei Bateman 1998 und vanden Berg 2000 zeigte sich ein Trend zu höheren Gesamtraten unter der Fixkombination. Die klinische Relevanz dieser Unterschiede ist unklar. Insgesamt kam es bei 59 bis 89 % der Probanden zu unerwünschten

Ereignissen. In der Studie von Bateman 1998 traten Kopfschmerzen in der Kombinationsgruppe signifikant häufiger auf. Dies war ein Einzelereignis, das nicht als mit der Applikationsform in Zusammenhang stehend gewertet wurde. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 2 bis 5 % der Patienten auf, ohne dass sich ein konstanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen zeigte. Auch bei den medikamentenassoziierten unerwünschten Ereignissen und Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse traten keine bedeutsamen oder signifikanten Gruppenunterschiede auf.

5.3.2.4 Aktivitäten des täglichen Lebens

Der Einfluss des Asthmas auf die Aktivitäten des täglichen Lebens wurde für den Vergleich der fixen und der freien Kombination von Salmeterol und Fluticason in der Studie von Aubier 1999 untersucht. Der Einfluss des Asthmas wurde ausgedrückt als die Zeit, in der Arbeit oder andere Hauptaktivitäten wegen der Asthma-Symptome nicht möglich waren, sowie als Zeit, während der Arbeit oder andere Hauptaktivitäten unter Asthma-Symptomatik durchgeführt werden mussten.

Tabelle 26: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Einfluss des Asthmas auf Aktivitäten des täglichen Lebens während der letzten 2 Wochen unter Behandlung

Studie (Studiendauer)	Salm/Flu N = 167	Salm+Flu N = 171
Aubier 1999 (12 W) ^a	Patienten in der Auswertung ^b <i>n</i> = 144	Patienten in der Auswertung ^b <i>n</i> = 151
Zeit, während der Arbeit oder andere Hauptaktivitäten wegen der Asthma-Symptomatik nicht möglich waren [Mittelwert pro Tag]	Zahl der Patienten (%)	Zahl der Patienten (%)
0 Stunden	109 (76)	113 (75)
>0 - <1 Stunde	23 (16)	23 (15)
1 - <2 Stunden	6 (4)	10 (7)
2 - <3 Stunden	1 (<1)	0
3 - <4 Stunden	3 (2)	4 (3)
≥4 Stunden	2 (1)	1 (<1)
Gruppenvergleich: <i>p</i> = 0,878 ^c		
	Patienten in der Auswertung ^b <i>n</i> = 138	Patienten in der Auswertung ^b <i>n</i> = 146
Zeit, während der Arbeit oder andere Hauptaktivitäten unter Asthma-Symptomatik durchgeführt werden mussten [Mittelwert pro Tag]	Zahl der Patienten (%)	Zahl der Patienten (%)
0 Stunden	66 (48)	67 (46)
>0 - <1 Stunde	16 (12)	28 (19)
1 - <2 Stunden	16 (12)	10 (7)
2 - <3 Stunden	8 (6)	5 (3)
3 - <4 Stunden	5 (4)	8 (5)
≥4 Stunden	27 (20)	28 (19)
Gruppenvergleich: <i>p</i> = 0,911 ^c		
Alle Angaben stammen aus dem Studienbericht des Herstellers		
a: Daten zum Einfluss des Asthmas auf Aktivitäten täglichen Lebens wurden nur in den Wochen 1-12 erhoben; die Gesamtdauer der Studie war 28 Wochen		
b: Berechnung auf Basis der Daten der letzten 2 Wochen mit Tagebuchdaten (mindestens 1 Tag mit Daten), für Studienabbrecher Daten der letzten 2 Wochen unter Behandlung		
c: p-Wert eines Wilcoxon-Rangsummen-Tests		
Flu: Fluticasonpropionat; N: Zahl der randomisierten Patienten in der Studie; n: Zahl der Patienten; Salm: Salmeterol; W: Woche		

Etwas 25 % der Patienten in beiden Behandlungsgruppen mussten ihre Arbeit oder sonstigen Aktivitäten wegen Asthma-Symptomen unterbrechen. Für den größten Teil der beeinträchtigten Patienten lag diese Unterbrechung täglicher Aktivitäten unter einer Stunde. Mehr als die Hälfte der Patienten mussten ihre Arbeit oder sonstigen Hauptaktivitäten unter dem Einfluss von Asthma-Symptomen durchführen. Bei immerhin etwa 20 % der Patienten dauerte diese Beeinträchtigung 4 Stunden oder mehr an.

Die Beeinträchtigung der Aktivitäten täglichen Lebens durch Asthma-Symptomatik war in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, d. h. es gab bezüglich dieser Beeinträchtigung keinen Vorteil für die fixe oder die freie Kombination von Salmeterol und Fluticason.

5.3.2.5 Therapiezufriedenheit

In der Studie von Aubier 1999 wurde die Zufriedenheit der Patienten mit ihrer aktuellen Therapie zu Beginn der Studie sowie nach 28 Wochen Behandlung mit Studienmedikation mit Hilfe eines 5-stufigen Fragebogens abgefragt (sehr zufrieden, zufrieden, neutral, unzufrieden, sehr unzufrieden). Die Bewertung bezog sich jeweils auf die vergangenen 4 Wochen. Für den Gruppenvergleich des Therapieeffekts wurde die Zahl der Patienten, die sehr zufrieden oder zufrieden mit der Therapie waren, zusammengefasst. Tabelle 27 zeigt die Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit.

Tabelle 27: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie

Studie (Studiendauer)	Salm/Flu N = 167	Salm+Flu N = 171
Aubier 1999 (28 W)	Zahl der Patienten (%)	Zahl der Patienten (%)
Zufriedenheit zu Studienbeginn ^a (Zufriedenheit mit der Vormedikation)		
sehr zufrieden	28 (19)	32 (21)
zufrieden	81 (55)	65 (43)
neutral	29 (20)	40 (26)
unzufrieden	10 (7)	13 (9)
sehr unzufrieden	0	1 (<1)
Zufriedenheit am Ende der Studie ^a (Zufriedenheit mit der Studienmedikation)		
sehr zufrieden	73 (49)	59 (39)
zufrieden	47 (32)	62 (41)
neutral	21 (14)	23 (15)
unzufrieden	5 (3)	5 (3)
sehr unzufrieden	2 (1)	2 (1)
Zufriedenheit am Ende der Studie ^b sehr zufrieden oder zufrieden	123 (81)	121 (79)
	<i>p</i> = 0,603 ^c	
Alle Angaben stammen aus dem Studienbericht des Herstellers		
a: für Patienten mit Daten zu Studienbeginn und Studienende (Salm/Flu: n = 148; Salm+Flu: n = 151)		
b: für Patienten mit Daten am Studienende (Salm/Flu: n = 151; Salm+Flu: n = 153)		
c: p-Wert eines Chi-Quadrat-Tests		
Flu: Fluticasonpropionat; N: Zahl der randomisierten Patienten in der Studie; n: Zahl der Patienten; Salm: Salmeterol; W: Woche		

Bereits zu Beginn der Studie waren mehr als 2 Drittel der Patienten mit ihrer Therapie sehr zufrieden oder zufrieden. Diese Zufriedenheit bezog sich auf die Medikation vor der Studie. Am Ende der Studie erreichte die Zufriedenheit – jetzt mit der Studienmedikation – noch bessere Werte. Ein Gruppenunterschied zwischen der fixen und der freien Kombination von Salmeterol und Fluticason zeigte sich nicht.

Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass in dieser doppelblinden, double-dummy Studie ein möglicher Vorteil der Fixkombination bezüglich der Verwendung eines Inhalers im Vergleich zu 2 Inhalern bei der freien Kombination für die Patienten nicht erfahrbar wurde. Die Zufriedenheit der Patienten bezog sich damit auf den Therapieeffekt und nicht auf die Handhabung der Medikation. Der Einfluss der Unterschiede in der Handhabung der Medikation konnte in dieser Studie nicht untersucht werden.

5.3.2.6 Lungenfunktion

Ergänzend zu den patientenrelevanten Endpunkten wurde FEV₁ als Parameter der Lungenfunktion dargestellt. Tabelle 28 zeigt die Änderungen der Lungenfunktion im Lauf der Studien.

Tabelle 28: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, FEV₁

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis		
Erwachsene				
Aubier 1999 Salm/Flu, N = 167 Salm+Flu, N = 171 28 W	Anstieg des FEV ₁ (l, %) im Vergleich zum Ausgangswert	FEV₁ [1]		
		Studienbeginn [absolut(l); % erwartet]	Woche 28 [Anstieg absolut, relativ]	
		Salm/Flu	2,44; 73 %	0,25; 12 %
		Salm+Flu	2,32; 73 %	0,15; 7 %
Gruppenunterschied		-0,1, p = 0,061, 95 %-KI: (-0,21; 0,01)		
Bateman 1998 Salm/Flu, N = 121 Salm+Flu, N = 123 12 W	Adjustierter Anstieg des FEV ₁ (l, %) im Vergleich zum Ausgangswert	FEV₁ [1]		
		Studienbeginn [absolut(l); % erwartet]	Woche 12 [Anstieg absolut, relativ]	
		Salm/Flu	2,42; 75 %	0,20; 6 %
		Salm+Flu	2,33; 76 %	0,17; 6 %
Gruppenunterschied		absolut: -0,03, 95 %-KI: (-0,13; 0,07) relativ: 0, 95 %-KI: (-3; 3)		
Chapman 1999 Salm/Flu, N = 180 Salm+Flu, N = 191 28 W	Adjustierter Anstieg des FEV ₁ (l, %) im Vergleich zum Ausgangswert	FEV₁ [1]		
		Studienbeginn [absolut(l); % erwartet]	Woche 28 [Anstieg absolut]	
		Salm/Flu	2,51; 75 %	0,26
		Salm+Flu	2,55; 77 %	0,24
Gruppenunterschied		-0,02, 95 %-KI: (-0,10; 0,06)		
Kinder				
Van den Berg 2000 Salm/Flu, N = 125 Salm+Flu, N = 132 12 W	Adjustierter Anstieg des FEV ₁ (l, %) im Vergleich zum Ausgangswert	FEV₁ [1]		
		Studienbeginn [absolut(l); % erwartet]	Woche 12 [Anstieg absolut]	
		Salm/Flu	1,53; 86 %	0,21
		Salm+Flu	1,57; 84 %	0,13
Gruppenunterschied		-0,08, 95 %-KI: (-0,15; 0) p = 0,052		
Kursive Angaben stammen aus den Studienberichten des Herstellers FEV ₁ : Einsekundenkapazität; Flu: Fluticasonpropionat, KI: Konfidenzintervall, l: Liter; N: randomisierte Patienten, n. g.: nicht genannt; n. s.: nicht signifikant, Salm: Salmeterol, W: Wochen				

Der Lungenfunktionsparameter FEV₁ zeigt in den Studien von Aubier 1999 und van den Berg 2000 numerisch auffällige Unterschiede ohne statistische Signifikanz zu Gunsten des Kombinationspräparats, die aber als klinisch wenig bedeutsam eingeschätzt werden. Die beiden anderen Studien berichteten weder einen statistisch signifikanten noch einen klinisch relevanten Unterschied, so dass die genannten Unterschiede mit Zurückhaltung interpretiert werden.

5.3.3 Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason

5.3.3.1 Asthma-Symptomatik

Beim Vergleich des Effekts von Form/Bud versus Salm/Flu auf die Asthma-Symptomatik wurden in den 3 aufgefundenen Studien die Zielgrößen Asthma-Symptom-Score und symptomfreie Tage/Nächte betrachtet. Ergänzend wurde der Gebrauch von Bedarfsmedikation als Maß für eine Symptomatik, die von den Patienten als behandlungsbedürftig erlebt wurde, und der Status der Asthma-Kontrolle, erhoben mit dem Asthma Control Questionnaire (ACQ), dargestellt.

Asthma-Symptom-Score

Die Schwere der aktuellen Asthma-Symptomatik wurde in den 3 Studien auf mehrstufigen Skalen erfasst. In den Studien Aalbers 2004 und SAM40048 kamen 5-stufige Tagesskalen zum Einsatz, in SAM40040 wurde eine 6-stufige Tagesskala verwendet. Die nächtlichen Symptome wurden in SAM40048 in einer 4-stufigen Skala, in SAM40040 in einer 5-stufigen Skala erfasst. In allen Skalen zeigen hohe Punktwerte schwere Asthma-Symptome an. Die Skalen wurden in allen Studien als Bestandteil der Patiententagebücher (diary cards) ausgefüllt.

Tabelle 29: Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason, Asthma-Symptom-Score^a

Studie (Beobachtungsdauer)	N	Studienbeginn	Während der Behandlung	Gruppenunterschied der Änderung zwischen Studienbeginn und Studienende Mittelwert [95 %- KI]
		Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	
Aalbers 2004 (28 W) Symptom-Score (Tag)			W 5-28	
Form/Bud	215	1,6 (0,0-4,1)	0,9 (n. g.) ^b	n. g.
Salm/Flu	224	1,5 (0,0-4,3)	0,8 (n. g.) ^b	
SAM40040 2004 (24 W) Symptom-Score (Tag)			W 1-24	
Form/Bud	700	1,8 (0,73)	0,8 (0,78)	0,03 [-0,04; 0,10] ^c p = 0,425
Salm/Flu	697	1,8 (0,75)	0,8 (0,79)	
Symptom-Score (Nacht)				
Form/Bud		0,9 (0,69)	0,4 (0,56)	-0,02 [-0,07; 0,03] ^c p = 0,383
Salm/Flu		1,0 (0,68)	0,4 (0,56)	
SAM40048 2003 (12 W) Symptom-Score (Tag)			W 10-12	
Form/Bud	127	1,11 (0,77)	0,87 (0,84)	0,18 [0,01; 0,35] ^d <u>p=0,0379.</u>
Salm/Flu	121	1,20 (0,70)	0,74 (0,70)	
Symptom-Score (Nacht)				
Form/Bud		1,55 (0,73)	0,99 (0,91)	0,14 [-0,039; 0,32] ^e <u>p=0,1238</u>
Salm/Flu		1,48 (0,79)	0,89 (0,80)	
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller, unterstrichene Angaben stammen aus den Post-hoc-Analysen, die mit den Stellungnahmen eingereicht wurden				
a: Aalbers 2004: 5-Punkte Skala für Symptome (Tag); SAM40040: 6-Punkte Skala (0-5) für Symptome (Tag) 5-Punkte Skala (0-4) für Symptome (Nacht); SAM40048: 5-Punkte Skala (0-4) für Symptome (Tag) eine 4-Punkte Skala (0-3) für Symptome (Nacht); hohe Punktwerte zeigen schwere Asthma-Symptome an				
b: Wert aus einer Graphik abgelesen				
c: Salm/Flu - Form/Bud; ANCOVA adjustiert für Geschlecht, Land, Alter, Wert zu Studienbeginn				
d: Gruppenunterschied der Änderung in LSMEAN zwischen Studienbeginn und W 12, adjustiert für den Score zu Studienbeginn; ausgewertet wurden 103 Patienten pro Gruppe				
e: Gruppenunterschied der Änderung in LSMEAN zwischen Studienbeginn und W 12, adjustiert für den Score zu Studienbeginn; gemessen an Form/Bud: 104, Salm/Flu: 102 Patienten				
Bud: Budesonid; Flu: Fluticasonpropionat; Form: Formoterol; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der randomisierten Patienten in der Studie; n. g.: nicht genannt; SD: Standardabweichung; Salm: Salmeterol; W: Woche				

In allen Studien wurden unter Therapie Symptom-Scores unterhalb des Ausgangsniveaus zu Studienbeginn registriert, d. h. die Asthma-Symptomatik besserte sich. In der Studie SAM40040 wurden die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen mittels adjustierter

ANCOVA Analysen verglichen, ohne dass statistisch signifikante Unterschiede gefunden wurden. Auch in den Studien Aalbers 2004 und SAM40048 2003 waren die numerischen Gruppenunterschiede der mittleren Symptom-Scores klein. Mit den Stellungnahmen zum Vorbericht stellte GSK für die Studie SAM40048 post-hoc Analysen zum Gruppenvergleich der Änderung des Asthma-Symptom-Scores im Lauf der Studie zur Verfügung. Diese Analysen ergaben einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Fixkombination aus Salmeterol und Fluticason für den Symptom-Score am Tag, nicht jedoch während der Nacht. Zwischen ca. 15% und 20% der Patienten gingen nicht in die jeweilige Analyse ein. Wegen der Unterschiede zwischen den verwendeten Skalen sowie wegen der unterschiedlichen Studiendesigns einschließlich der Studiendauer sind die Ergebnisse der Einzelstudien nicht direkt vergleichbar bzw. meta-analytisch kombinierbar.

Symptomfreie Tage und Nächte

Der Anteil symptomfreier Tage und Nächte als Zielgröße zur Charakterisierung der Schwere der Asthma-Erkrankung wurde in den Studien SAM40040 und SAM40048 berichtet (siehe Tabelle 30). Tage bzw. Nächte ohne Symptome waren jeweils eine Ausprägung der verwendeten Symptomskalen.

Tabelle 30: Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason, Symptomfreie Tage und Nächte

Studie	Zielgröße	Ergebnis		
SAM40040 2004 24 W	Symptomfreie Tage in W 1-24	% symptomfreie Tage	Form/Bud N (%)	Salm/Flu N (%)
		0 - ≤ 25	235 (34)	236 (34)
		> 25 - ≤ 50	88 (13)	67 (10)
		> 50 - ≤ 75	89 (13)	109 (16)
		> 75 - ≤ 100	280 (40)	273 (40)
	Gruppenvergleich: Odds Ratio Salm/Flu / Form/Bud (aus logistischer Regression (proportional Odds) adjustiert nach Geschlecht, Land, Alter)		Odds Ratio 1,03 95 %-KI [0,84; 1,25] p = 0,800	
	Symptomfreie Nächte in W 1-24	% symptomfreie Nächte	Form/Bud N (%)	Salm/Flu N (%)
		0 - ≤ 25	148 (21)	134 (20)
		> 25 - ≤ 50	54 (8)	49 (7)
		> 50 - ≤ 75	88 (13)	102 (15)
> 75 - ≤ 100		402 (58)	401 (58)	
Gruppenvergleich: Odds Ratio Salm/Flu / Form/Bud (aus logistischer Regression (proportional Odds) adjustiert nach Geschlecht, Land, Alter)		Odds Ratio 0,97 95 %-KI [0,78; 1,19] p = 0,758		
SAM40048 2003 12 W	Tage ohne Symptome Angabe als Median [%] Gruppenunterschied nicht genannt	Studienbeginn	7	0
		Woche 10-12	14	14
	<u>Anteil symptomfreier Tage [%]</u> <u>(Mittelwert±Standardabweichung)</u>	<u>Studienbeginn</u>	<u>Form/Bud</u> 15,3±23,9	<u>Salm/Flu</u> 10,3±19,5
		<u>Änderung W0 bis W12</u>	<u>21,9±35,3</u> <u>N=105</u>	<u>27,3±39,1</u> <u>N=104</u>
		<u>Gruppenvergleich:</u> <u>Differenz der LSMEAN der</u> <u>Änderung W0 bis W12 [95 %-KI],</u> <u>adjustiert für den Anteil zu</u> <u>Studienbeginn [%]</u>	<u>-5,02</u> <u>95 %-KI [-15,3; 5,2]</u> <u>p=0,335</u>	
	Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller, unterstrichene Angaben stammen aus den Post-hoc-Analysen, die mit den Stellungnahmen eingereicht wurden Bud: Budesonid; Flu: Fluticasonpropionat; Form: Formoterol; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; Salm: Salmeterol; W: Woche			

In der Studie SAM40040 2004 war die Verteilung des Anteils symptomfreier Tage bzw. Nächte während der Behandlung unter den beiden Fixkombinationen vergleichbar. Die statistische Analyse ergab keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auch die Studie SAM40048 zeigte keinen Unterschied bzgl. des Anteils symptomfreier Tage und Nächte während der letzten 2 Wochen der Behandlung. Die mit der Stellungnahme zum Vorbericht eingereichte Analyse zum Gruppenvergleich der Änderung des Anteils symptomfreier Tage zeigte keinen Unterschied zwischen den beiden Fixkombinationen. Die Analyse zeigt, dass sich der statistisch signifikante Vorteil für Salm/Flu bezüglich der Änderung des Asthma-Symptom-Scores (siehe Tabelle 29) nicht im Anteil symptomfreier Tage niederschlägt. Die Studienergebnisse machen deutlich, dass auch unter der Therapie ein großer Teil der Patienten weiterhin Beschwerden hatte.

Anteil von Tagen und Nächten ohne Bedarfsmedikation

Tabelle 31 zeigt, wie viele Tage bzw. Nächte ohne Bedarfsmedikation von den Patienten dokumentiert wurden.

Tabelle 31: Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason, Tage und Nächte ohne Bedarfsmedikation

Studie	Zielgröße	Ergebnis		
SAM40040 2004 24 W	Tage ohne Bedarfsmedikation	% Tage	Form/Bud N (%)	Salm/Flu N (%)
		0 - ≤ 25	149 (22)	149 (22)
		> 25 - ≤ 50	77 (11)	51 (7)
		> 50 - ≤ 75	87 (13)	98 (14)
		> 75 - ≤ 100	377 (55)	401 (58)
	Gruppenvergleich: Odds Ratio Salm/Flu / Form/Bud (aus logistischer Regression adjustiert nach Geschlecht, Land, Alter)		Odds Ratio 0,95 95 %-KI [0,77; 1,17] p = 0,620	
	Nächte ohne Bedarfsmedikation	% Nächte	Form/Bud N (%)	Salm/Flu N (%)
		0 - ≤ 25	79 (11)	67 (10)
		> 25 - ≤ 50	39 (6)	33 (5)
		> 50 - ≤ 75	67 (10)	75 (11)
	> 75 - ≤ 100	505 (73)	509 (74)	
Gruppenvergleich: Odds Ratio Salm/Flu / Form/Bud (aus logistischer Regression adjustiert nach Geschlecht, Land, Alter)		Odds Ratio 0,92 95 %-KI [0,73; 1,17] p = 0,512		
SAM40048 2003 12 W	Tage ohne Bedarfsmedikation		Form/Bud	Salm/Flu
	Angabe als Median [%]			
	Gruppenunterschied nicht genannt	Studienbeginn	0	0
		Woche 10-12	22	14
	<u>Anteil an Tagen [%] ohne Bedarfsmedikation (Mittelwert±Standardabweichung)</u>	<u>Studienbeginn</u>	<u>16,4±26,6</u>	<u>13,4±25,9</u>
		<u>Änderung W0 bis W12</u>	<u>23,4±41,5</u> N=107	<u>24,7±42,3</u> N=106
	Gruppenvergleich: <u>Differenz der LSMEAN [95 %-KI] der Änderung von W0 bis W12, adjustiert für den Anteil zu Studienbeginn [%]</u>		<u>0,08</u> <u>95%-KI [-10,8; 11,0]</u> <u>p=0,989</u>	
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller, unterstrichene Angaben stammen aus den Post-hoc-Analysen, die mit den Stellungnahmen eingereicht wurden Bud: Budesonid; Flu: Fluticasonpropionat; Form: Formoterol; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; Salm: Salmeterol				

Die Anteile von Tagen und Nächten ohne Bedarfsmedikation waren in der Studie SAM40040 2004 unter beiden Fixkombinationen vergleichbar. Die statistische Analyse zeigte keine Gruppenunterschiede. In SAM40048 2003 war der Median der Tage ohne Bedarfsmedikation in der Form/Bud-Gruppe höher als in der Salm/Flu-Gruppe. Eine mit der Stellungnahme zum Vorbericht eingereichte post-hoc Analyse der Änderung des Gebrauchs von Bedarfsmedikation ergab keinen Unterschied zwischen den Gruppen.

Asthma Control Questionnaire

In der Studie SAM40040 wurde die Veränderung der Asthma-Kontrolle mit dem standardisierten Asthma Control Questionnaire (ACQ) erfasst (siehe Abschnitt 5.3.1.1). Da der Gesamt-Score dieses Instruments teilweise durch den Surrogatparameter FEV₁ bestimmt wird, flossen die Ergebnisse des ACQ nicht in die Nutzenbewertung ein, sondern wurden nur ergänzend dargestellt.

Tabelle 32: Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason, Asthma Control Questionnaire

Studie (Beobachtungsdauer)	Form/Bud N = 697 Mittelwert (SD)	Salm/Flu N = 694 Mittelwert (SD)	Gruppenunterschied (Salm/Flu - Form/Bud) ^a
SAM40040 2004 (24 W)			
Patienten in der Auswertung (n)	625	610	
ACQ Studienbeginn (Rohdaten)	2,06 (0,87)	2,06 (0,83)	
ACQ Woche 24 (Rohdaten)	1,03 (0,86)	1,02 (0,85)	
ACQ Woche 24 (adjustierte Daten) ^a	1,01 (0,03) ^b	1,00 (0,03) ^b	
ACQ Änderung vom Studienbeginn zum Studienende (adjustierte Daten) ^a	-1,05 (0,03) ^b	-1,06 (0,03) ^b	-0,01 (0,04) ^b 95 %-KI [-0,09; 0,07] p = 0,829
Alle Daten aus dem Studienbericht des Herstellers			
a: ANCOVA adjustiert für Geschlecht, Land, Alter, Wert zu Studienbeginn			
b: Mittelwert (Standardfehler)			
Bud: Budesonid; Flu: Fluticasonpropionat; Form: Formoterol; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten in der Intention-to-treat-Population; n: Zahl der Patienten in der Auswertung; Salm: Salmeterol			

In beiden Gruppen wurde über die 24-wöchige Behandlungsdauer eine deutliche Verbesserung der Asthma-Kontrolle registriert. Ein statistisch signifikanter oder numerisch auffälliger Unterschied zwischen den Gruppen wurde nicht beobachtet.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Ergebnisse zur Asthma-Symptomatik keine Unterschiede zwischen den Fixkombinationen Formoterol/Budesonid und Salmeterol/Fluticason zeigten. Der isoliert in Studie SAM40048 auftretende statistisch

signifikante Vorteil für Salmeterol/Fluticason bezüglich des Asthma-Symptom-Scores am Tag zeigt sich nicht für den Symptom-Score in der Nacht und führt auch nicht zu einem Vorteil bezüglich anderer Parameter der Asthma-Symptomatik.

5.3.3.2 Asthma-Exazerbationen

In den 3 Studien zum Vergleich von Form/Bud mit Salm/Flu lagen den Auswertungen für Exazerbationsraten unterschiedliche Definitionen von Exazerbation zugrunde (siehe Tabelle 33).

Tabelle 33: Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason, Definition von Asthma-Exazerbationen

Studie	Operationalisierung „Exazerbation“
Aalbers 2004	Hospitalisation oder Notaufnahmebehandlung und/oder Behandlung mit oralen Steroiden an mehr als 10 aufeinander folgenden Tagen. Bei Glukokortikosteroid-Behandlungen von mehr als 10 Tagen zählte der 11. Tag als 2. Exazerbation
SAM 40040	Leichte Exazerbation: eine morgendliche PEFR > 20 % unter dem Wert zu Studienbeginn (Mittelwert der letzten 7 Tage der Run-in-Phase) an ≥ 2 aufeinander folgende Tage und/oder mehr als 3 zusätzliche Einsätze von Bedarfsmedikation/24 Stunden im Vergleich zu Studienbeginn an mindestens 2 aufeinander folgenden Tagen und/oder nächtliches Erwachen durch Asthma an mindestens 2 aufeinander folgenden Tagen. Mittelschwere Exazerbation: Behandlung mit oralem Prednisolon 40-60 mg/Tag für 7-10 Tage aufgrund verschlechtertem Asthma (morgendliche PEFR > 30 % unter dem Wert zu Studienbeginn (Mittelwert der letzten 7 Tage der Run-in-Phase) an mindestens 2 aufeinander folgenden Tagen und/oder klinische Verschlechterung, die nach dem Urteil des Prüfarztes eine Behandlung mit oralen Glukokortikosteroiden notwendig machte). Behandlungen mit oralen Glukokortikosteroiden wurde nur dann als separate Exazerbationen gewertet, wenn sie mehr als eine Woche auseinander lagen. Schwere Exazerbation: Verschlechterung des Asthmas, die eine Krankenhaus-einweisung notwendig machte
SAM40048	unklare Definition von Exazerbation – Daten blieben unberücksichtigt

Tabelle 34: Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason, Asthma-Exazerbationen

Studie	Zielgröße	Ergebnis			
Aalbers 2004 28 W	Absolute Zahl der Exazerbationen (Ereignisse)	Gesamtzahl der Exazerbationen			
		Form/Bud	50		
		Salm/Flu	59		
		Krankenhauseinweisung/Notaufnahme			
		Form/Bud	3		
		Salm/Flu	8		
		Orale Glukokortikosteroide			
		Form/Bud	47		
		Salm/Flu	51		
	Exazerbationsrate, Mittelwert (Ereignisse/Monat und Patient)	Form/Bud	0,036/Monat		
		Salm/Flu	0,041/Monat		
SAM40040 2004 24 W	Exazerbationsrate; Mittelwert (SD) (Ereignisse/24 Wochen und Patient)	Form/Bud	3,07 (4,27)/24 Wochen		
		Salm/Flu	3,06 (4,44)/24 Wochen		
	Gruppenvergleich der Raten: Ratio Salm/Flu / Form/Bud (aus Poisson-Modell adjustiert nach Geschlecht, Land, Alter)	Ratio 0,96			
		95 %-KI [0,84;1,10]			
		p = 0,571			
	Zahl der Exazerbationen pro Patient	Exazerbationen	Form/Bud	Salm/Flu	
			N (%)	N (%)	
		0	246 (35)	258 (37)	
		1	113 (16)	127 (18)	
		2	83 (12)	54 (8)	
3		53 (8)	45 (6)		
>3	202 (29)	210 (30)			
Gruppenvergleich: Odds Ratio Salm/Flu / Form/Bud (aus logistischer Regression adjustiert nach Geschlecht, Land, Alter)	Odds Ratio 1,05				
	95 %-KI [0,87;1,28]				
	p = 0,599				

(Fortsetzung)

Tabelle 34 (Fortsetzung): Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason, Asthma-Exazerbationen

Studie	Zielgröße	Ergebnis		
SAM40040 2004 24 W	Schweregrad der Exazerbationen (Patienten mit Exazerbationen des genannten Schweregrads)	Schweregrad	Form/Bud	Salm/Flu
			N (%)	N (%)
		schwer	1 (<1)	4 (<1)
		mittel	79 (11)	63 (9)
		leicht	371 (53)	369 (53)
		keine Exazer.	246 (35)	258 (37)
	Gruppenvergleich: Odds Ratio Salm/Flu / Form/Bud (aus logistischer Regression adjustiert nach Geschlecht, Land, Alter)		<i>Odds Ratio 1,11 95 %-KI [0,90;1,36] p = 0,317</i>	
	Zeit bis zur Exazerbation Median aus Kaplan-Meier Analyse	Form/Bud	47 Tage	
		Salm/Flu	40 Tage	
	Gruppenvergleich Salm/Flu / Form/Bud Hazard Ratio		<i>1,03 95 %-KI [0,91; 1,18] p = 0,617</i>	
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller Bud: Budesonid; Flu: Fluticasonpropionat; Form: Formoterol; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; Salm: Salmeterol; M: Monate				

In der Studie von Aalbers 2004 erfolgte der Vergleich der Exazerbationsraten zwischen den Behandlungsgruppen rein deskriptiv. Die Gesamtzahl der Exazerbationen und die Zahl der Exazerbationen, die mit oralen Glukokortikosteroiden behandelt wurden, waren zwischen Form/Bud und Salm/Flu vergleichbar. Krankenhausaufnahmen bzw. Besuche der Notaufnahme wegen Exazerbationen waren unter Salm/Flu häufiger als unter Form/Bud (8 versus 3 Ereignisse), die Relevanz dieses Unterschieds ist wegen der kleinen Zahl der Ereignisse jedoch unklar.

In der Studie SAM40040 2004 wurden weder für die Gesamtexazerbationsraten noch für die Zeit bis zum Auftreten der ersten Exazerbation statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gefunden. Auch bezüglich der Zahl der Exazerbationen pro Patient und des Schweregrads der Exazerbationen waren die Behandlungsoptionen vergleichbar. Die 95 %-Konfidenzintervalle um die Odds Ratios für einen Unterschied zwischen Salm/Flu und Form/Bud beinhalteten den Wert 1 und war damit ebenfalls als nicht signifikant zu interpretieren.

5.3.3.3 Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen

SAM40040 2004 war die einzige Studie unter den Direktvergleichen, in der die Inanspruchnahme von Asthma-bezogenen medizinischen Versorgungsleistungen als Zielgröße analysiert wurde. Im Berichtsplan zur vorliegenden Nutzenbewertung wurden die Zahl der Krankenhausaufnahmen und die Zahl ambulanter ärztlicher Behandlungen als patientenrelevante Endpunkte definiert. Tabelle 35 zeigt die entsprechenden Daten aus SAM40040 2004. In Aalbers 2004 wird darüber hinaus die Zahl der Krankenhauseinweisung in Folge einer Exazerbation berichtet (siehe Abschnitt 5.3.3.2).

Tabelle 35: Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason, Asthma-bezogene Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen

Studie (Beobachtungsdauer)	Form/Bud N = 697		Salm/Flu N = 694		Gruppen- unterschied ^a
	Risiko [95 %-KI]		Risiko [95 %-KI]		
SAM40040 2004 (24 W)					
Arztbesuche					
Zahl der Patienten	38	5,5 % [3,9; 7,4]	37	5,3 % [3,8; 7,3]	0,1 % [-2,3; 2,5]
Zahl der Kontakte	50		55		
Inzidenzrate ^b	4,4		5,0		0,88 [0,60; 1,29]
Besuch einer Ambulanz					
Zahl der Patienten	21	3,0 % [1,9; 4,6]	17	2,5 % [1,4; 3,9]	0,6 % [-0,2; 2,3]
Zahl der Kontakte	29		28		
Inzidenzrate	2,6		2,5		1,04 [0,62; 1,75]
Besuch der Notaufnahme					
Zahl der Patienten	9	1,3 % [0,6; 2,4]	6	0,9 % [0,3; 1,9]	0,4 % [-0,7; 1,5]
Zahl der Kontakte	10		8		
Inzidenzrate	0,9		0,7		1,29 [0,51; 3,26]
Krankenhauseinweisungen					
Zahl der Patienten	1	0,1 % [0; 0,8]	5	0,7 % [0,2; 1,7]	-0,6 % [-1,3; 0,1]
Zahl der Einweisungen	1		5		
Inzidenzrate	0,1		0,5		0,20 [0,02; 1,71]
Intensivstation					
Zahl der Patienten	0	0 % [0; 0,5]	2	0,3 % [0; 1,0]	-0,3 % [-0,7; 0,1]
Zahl der Kontakte	0		7		
Inzidenzrate	0		0,6		n.b.
Allgemeine Station					
Zahl der Patienten	1	0,1 % [0; 0,8]	4	0,6 % [0,2; 1,5]	-0,4 % [-1,1; 0,2]
Zahl der Kontakte	4		16		
Inzidenzrate	0,4		1,4		0,29 [0,10; 0,85]
Kursive Angaben stammen aus dem Studienbericht des Herstellers; absolute Risiken und Gruppenunterschiede sind Berechnungen des IQWiG (Gruppenunterschied: Differenz der absoluten Risiken für die Zahl der Patienten und Relatives Risiko für die Inzidenzrate)					
a: Gruppenunterschied bzgl. der Zahl der Patienten: Differenz des absoluten Risikos mit 95 %-Konfidenzintervall; Gruppenunterschied bzgl. der Inzidenzraten: Verhältnis der Inzidenzrate Form/Bud zur Inzidenzrate Salm/Flu mit 95 %-Konfidenzintervall					
b: Inzidenzrate = Rate der Kontakte pro 10 000 Behandlungstage = (Zahl der Kontakte/Dauer der Behandlung) x 10 000					
Bud: Budesonid; Flu: Fluticasonpropionat; Form: Formoterol; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der randomisierten Patienten; n.b.: nicht berechenbar; Salm: Salmeterol; W: Woche					

Neben den absoluten Zahlen der Kontakte und der betroffenen Patienten wurden die Inanspruchnahmen pro 10 000 Behandlungstage berichtet. Der Gruppenvergleich erfolgte im Studienbericht rein deskriptiv. Berechnungen zum Vergleich der absoluten Risiken und der Inzidenzraten zwischen den Fixkombinationen wurden vom IQWiG durchgeführt.

Bei den eher häufigen ambulanten Inanspruchnahmen war kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erkennbar. Diese Beobachtung schließt den Besuch der Notaufnahme ein.

Bei den seltener vorkommenden stationären Behandlungsanlässen waren durchgängig geringfügig höhere Raten in der mit Salm/Flu behandelten Gruppe zu verzeichnen. In der Form/Bud-Gruppe wurde 1 Patient einmal auf eine allgemeine Station eingewiesen. Unklar bleibt, wie es bei nur einer Krankenhauseinweisung zu 4 Kontakten mit der allgemeinen Station kommen kann. In der Salm/Flu-Gruppe wurden 5 Patienten jeweils einmal wegen des Asthmas in ein Krankenhaus eingewiesen, 4 auf eine allgemeine Station und 2 auf eine Intensivstation (Doppelnennungen möglich). Unklar bleibt wiederum wie es innerhalb der einen Einweisung zu mehreren Kontakten kommen kann. Die höhere Zahl der Krankenhauseinweisungen unter Salm/Flu im Vergleich zu Form/Bud spiegelt sich auch in der höheren Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in der Salm/Flu-Gruppe wieder (siehe Abschnitt 5.3.3.4). Die Bedeutung dieses Unterschieds zwischen den Behandlungsoptionen ist wegen der geringen Fallzahlen schwer einzuschätzen.

Die Berechnungen zum Gruppenunterschied zeigten mit einer Ausnahme keine signifikanten Differenzen zwischen den Fixkombinationen. Bei der Rate der Kontakte mit einer allgemeinen Station ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Form/Bud-Fixkombination. Die Zahl der Patienten mit Kontakt zu einer allgemeinen Station unterschied sich zwischen den Gruppen allerdings nicht. Zusammenfassend zeigt die Studie keine Unterschiede bezüglich Krankenhausaufnahmen und ambulanten Konsultationen zwischen Form/Bud und Salm/Flu.

5.3.3.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen erfolgte mittels der Beschreibung unerwünschter Ereignisse. In der Studie von Aalbers 2004 wurden keine Definitionen oder Operationalisierungen für unerwünschte Ereignisse gegeben. Die Erfassung erfolgte über spontane Berichte und Beobachtungen sowie durch eine standardisierte, offene Frage anlässlich der Untersuchungstermine. In den Studien SAM40040 2004 und SAM40048 2003 wurden die Termini unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und medikamentanassoziierte unerwünschte Ereignisse in Analogie zu der in Zulassungsstudien gebräuchlichen Nomenklatur verwendet.

Tabelle 36: Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason, Unerwünschte Ereignisse

Studie (Studiendauer) N ^a	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)	Schwerwiegende UE	Medikamenten- assoziierte UE	Studienabbruch wegen UE
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Aalbers 2004 (28 W)				
Form/Bud (N = 215)	124 (58)	11 (5)	n. g.	10 (5)
Salm/Flu (N = 224)	147 (66)	5 (2)	n. g.	9 (4)
		insgesamt 31 SUE		
SAM40040 2004 (24 W)				
Form/Bud (N = 700)	377 (54)	12 (2), 13 SUE	61 (9)	10 (1)
Salm/Flu (N = 697)	384 (55)	20 (3), 29 SUE	58 (8)	14 (2)
SAM40048 2003 (12 W)				
Form/Bud (N = 127)	39 (31)	1 (1), 1 SUE	n. g.	3 (2)
Salm/Flu (N = 121)	44 (36)	1 (1), 1 SUE		2 (2)
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller				
a: randomisierte Patienten				
Bud: Budesonid; Form: Formoterol; Flu: Fluticasonpropionat; N: Zahl der Patienten; n. g.: nicht genannt;				
Salm: Salmeterol; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; W: Wochen				

In der Studie von Aalbers 2004 war die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse unter Salm/Flu höher als unter Form/Bud. In SAM40040 2004 und SAM40048 2003 zeigten sich dagegen keine Unterschiede bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse. Bei den Raten medikamentenassoziiertes unerwünschter Ereignisse und den Studienabbruchern wegen unerwünschter Ereignisse waren bei kleinen Fallzahlen keine Gruppenunterschiede zu beobachten. Die Ergebnisse wurden nicht auf statistische Signifikanz überprüft.

Die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war bei Aalbers 2004 mit 5 % (11 betroffene Patienten) unter Form/Bud etwas höher als unter Salm/Flu mit 2 % (5 betroffene Patienten). Aus der Publikation geht nicht hervor, um welche schwerwiegenden Ereignisse es sich handelte. In der Studie SAM40040 sind die Raten vergleichbar, bei Betrachtung der absoluten Patientenzahlen sowie der Zahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse pro Patient selbst zeigten sich jedoch unter Salm/Flu höhere Werte als unter Form/Bud. Diese Beobachtung war konsistent mit der höheren Zahl der Asthma-bedingten Krankenhaus-einweisungen in der Salm/Flu-Gruppe (siehe Abschnitt 5.3.3.3). Die Analyse der einzelnen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte, dass der Unterschied durch Ereignisse im unteren Respirationstrakt zustande kommt. Unter Salm/Flu traten bei 9 Patienten folgende schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf: Asthma bei 6 Patienten, Pneumonie bei 2, Atembeschwerden bei 2, Atemwegsobstruktion bei 1, Husten bei 1, Atemwegsinfekt bei 1. Im

Vergleich dazu wurden unter Form/Bud bei 1 Patienten Asthma und Pneumonie als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der unteren Atemwege beobachtet (Daten aus dem Studienbericht). In der Studie SAM40048 zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Da für die Studie von Aalbers 2004 keine Detailinformationen zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen vorliegen, ist eine Beurteilung der gegenläufigen Trends in den vorliegenden Studien schwierig. Die Relevanz der beobachteten Unterschiede bleibt unklar.

5.3.3.5 Lungenfunktion

Ergänzend zu den patientenrelevanten Endpunkten wurde FEV_1 als Parameter der Lungenfunktion dargestellt. Die Messung der Zielgröße FEV_1 erfolgte bei Aalbers 2004 nach den Kriterien der European Respiratory Society und in der Studie SAM40040 2004 nach den Vorgaben der American Thoracic Society. Für SAM40048 2003 wurde die Methode der Messung des FEV_1 nicht spezifiziert.

Tabelle 37: Formoterol/Budesonid vs. Salmeterol/Fluticason, FEV₁ [Liter]

Studie (Beobachtungsdauer)	Studienbeginn Mittelwert (SD) /(Spannweite)	Studienende Mittelwert (SD)	Änderung vom Studienbeginn zum Studienende	Gruppenunterschied [95 %-KI] p-Wert
Aalbers 2004 (28 W)				
Form/Bud (N = 215)	2,78 (1,02-5,76)	n. g.	n. g.	-0,058 ^a
Salm/Flu (N = 224)	2,70 (1,03-4,94)	n. g.	n. g.	[-0,113; -0,002] p < 0,05
SAM40040 2004 (24 W)				
Form/Bud (N = 700)	2,40 (0,85)	2,68 (0,02) ^b	0,27 (0,02) ^b	0,03 (0,022) ^c
Salm/Flu (N = 697)	2,43 (0,83)	2,71 (0,02) ^b	0,29 (0,02) ^b	[-0,02; 0,07] p = 0,221
SAM40048 2003 (12 W)				
Form/Bud (N = 127)	2,04 (0,53)	2,39 (0,74)	0,34 (0,44) ^d	p = 0,099 ^e
Salm/Flu (N = 121)	2,07 (0,55)	2,51 (0,80)	0,44 (0,54) ^d	
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller				
a: Unterschied der Änderung vom Studienbeginn zum Studienende, Salm/Flu - Form/Bud; Vorteil für Form/Bud; ANCOVA adjustiert für Land, Wert zu Studienbeginn				
b: Mittelwert (Standardfehler), aus ANCOVA adjustiert für Geschlecht, Land, Alter, Wert zu Studienbeginn				
c: Unterschied der Änderung vom Studienbeginn zum Studienende, Salm/Flu - Form/Bud, aus ANCOVA adjustiert für Geschlecht, Land, Alter, Wert zu Studienbeginn				
d: Mittelwert (Standardabweichung) aus ANOVA adjustiert für Zentrum				
e: aus ANOVA adjustiert für Zentrum				
Bud: Budesonid; Flu: Fluticasonpropionat; Form: Formoterol; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der randomisierten Patienten in der Studie; n. g.: nicht genannt; SD: Standardabweichung; Salm: Salmeterol; W: Woche				

Die Wirksamkeit der Behandlung wurde als Differenz der absoluten FEV₁ Werte zwischen Behandlungsbeginn und Behandlungsende ausgedrückt. Ein statistisch signifikanter Unterschied der Differenzen zugunsten der Behandlung mit Form/Bud wurde lediglich in der Studie von Aalbers 2004 gemessen. Dabei ist fraglich, welche klinische Signifikanz der Differenz von 0,058 Litern beizumessen ist. In SAM40040 2004 und SAM40048 2003 wurden für die Änderung des FEV₁ keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede beobachtet, die numerischen Unterschiede (0,03 und 0,1 Liter) zeigen einen Vorteil für Salm/Flu. In der Gesamtschau gibt es damit keinen klaren Vorteil für eine der Behandlungsoptionen.

5.4 Zusammenfassung

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, die in den eingeschlossenen Studien erhoben wurden.

Tabelle 38: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien

	Asthma-Symptomatik	Asthma-Exazerbationen	Krankenhausaufnahmen, ambulante Konsultationen	Unerwünschte Ereignisse	Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Aktivität	Therapiezufriedenheit
Form/Bud versus Form+Bud						
Jenkins 2006	•	•		•		
Zetterström 2001	•	•		•		
Rosenhall 2002	(•) ^b	•		•	•	
Rosenhall 2003a+b ^a	(•) ^b	•	•	•	•	
Salm/Flu versus Salm+Flu						
Aubier 1999	•		•	•	•	•
Bateman 1998	•			•		
Chapman 1999	•			•		
van den Berg 2000	•			•		
Form/Bud versus Salm/Flu						
Aalbers 2004	•	•		•		
SAM40040 2004	•	•	•	•		
SAM40048 2003	•			•		
a: Bei den Publikationen Rosenhall 2003a+b handelt es sich um die sechsmonatige Fortführung der schwedischen Studienzentren der Studie von Rosenhall 2002						
b: keine direkte Erhebung der Asthma-Symptomatik, sondern Erhebung des Gebrauchs von Bedarfsmedikation bzw. des ACQ (Asthma Control Questionnaires); diese Daten wurden nur ergänzend beschrieben						

Daten, die eine Beurteilung des Therapieziels „Erhalt und Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit“ zulassen, wurden in den Studien nicht erhoben. Keine der eingeschlossenen Studien war hinsichtlich des Designs und der Studiendauer darauf ausgerichtet, den Effekt der untersuchten Präparate auf Asthma-bedingte Letalität oder Gesamtmortalität zu untersuchen. Für den Nutzen der LABA/ICS-Fixkombinationen bezüglich dieser Parameter liegen deshalb keine Belege vor.

5.4.1 Zusammenfassung Formoterol/Budesonid versus Formoterol+Budesonid

Asthma-Symptomatik

Eine direkte Erhebung der Asthma-Symptomatik erfolgte in den Studien von Jenkins 2006 und Zetterström 2001. In diesen Studien kam es in beiden Behandlungsgruppen zu einer Verbesserung der Asthma-Symptomatik. Bei Jenkins 2006 nahm der Anteil der symptomfreien Tage während der Behandlung mit Form/Bud bzw. Form+Bud im Vergleich zur Vormedikation um 31 % bzw. 32 % zu. Bei Zetterström 2001 stieg der Anteil symptomfreier Tage unter Form/Bud um 25 % und unter Form+Bud um 22 %, der Anteil der Nächte mit Asthma-bedingtem Erwachen sank um 8 % (Form/Bud) bzw. um 6 % (Form+Bud, jeweils im Vergleich zur Behandlung mit Vormedikation).

In der Studie von Rosenhall 2002 wurde die Asthma-Symptomatik mit Hilfe des Asthma Control Questionnaire (ACQ) erhoben. Der ACQ-Score, in den neben der Asthma-Symptomatik (5 Items) auch der Gebrauch von Bedarfsmedikation (1 Item) sowie die Lungenfunktion (1 Item) einfließen, zeigte bei Behandlung mit der Fixkombination als auch unter der freien Kombination von Formoterol und Budesonid eine Verbesserung von etwa 0,5 Punkten an (Skalenspannweite: 0-6).

Zusammenfassend können die Studienergebnisse als Hinweis darauf gewertet werden, dass die Reduktion der Asthma-Symptomatik unter der fixen und der freien Kombination vergleichbar ist.

Asthma-Exazerbationen

Bei Jenkins 2006 berichtete ein größerer Teil der Patienten unter der freien Kombination von Formoterol und Budesonid (51 %) eine leichte Exazerbation als unter der Fixkombination (45 %). Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. Bei Zetterström 2001 war der Anteil von Patienten mit leichten Exazerbationen in beiden Gruppen gleich (etwa 40 %).

Der Anteil von Patienten mit schweren Exazerbationen war bei Zetterström 2001 unter Form+Bud geringfügig höher (9,6 %) als unter Form/Bud (6,5 %), der Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz. Bei Rosenhall 2002 war der Anteil von Patienten mit schweren Exazerbationen in den Behandlungsgruppen vergleichbar (Form/Bud: 15 %; Form+Bud: 14 %).

Aus den Studien gibt es damit keinen Beleg für unterschiedliche Exazerbationsraten unter Behandlung mit fixer oder freier Kombination von Formoterol und Budesonid.

Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen

In der Studie von Rosenhall 2003a+b zeigte sich in der Gruppe der mit der freien Medikamentenkombination behandelten Patienten ein höherer mittlerer Wert von Besuchen der Notaufnahme (0,34 Besuche/Patient/12 Monate) und Arztbesuchen (0,42 Besuche/Patient/12 Monate) als in der Gruppe, die die fixe Kombination erhalten hatte (0,10 bzw. 0,27 Besuche/Patient/12 Monate). Die Raten, die als mittlere Anzahl von Anlässen pro Person in 12 Monaten ausgedrückt wurden, lagen allerdings in beiden Gruppen sehr niedrig (<1 Anlass pro Person pro 12 Monate). Die Relevanz der beobachteten Unterschiede ist unklar, auf statistische Signifikanz wurde nicht getestet. Die Ergebnisse können nicht als Beleg für einen Unterschied zwischen fixen und freien Kombination von Formoterol und Budesonid gewertet werden.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

In den 4 betrachteten Studien gab es keine Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit und Art der unerwünschten Ereignisse zwischen der Darreichungsformen Form/Bud und Form+Bud.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In beiden Behandlungsgruppen wurde ein Anstieg des Gesamt-Scores des krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebogens MiniAQLQ um etwa 0,5 Punkte beschrieben (Skalenspannweite 0-7). Auch die Verbesserungen der Scores der Einzeldomänen des Fragebogens waren in beiden Gruppen vergleichbar. Ein Unterschied in der Lebensqualität der Patienten, die mit Form/Bud oder Form+Bud behandelt wurden, kann deshalb aus den Studien nicht abgeleitet werden.

5.4.2 Zusammenfassung Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason

Asthma-Symptomatik

Der Anteil von Patienten mit symptomfreien Tagen bzw. Nächten stieg in allen Studien sowohl unter Salm/Flu als auch unter Salm+Flu an. Generell waren die Ergebnisse der beiden Darreichungsformen vergleichbar. Ein in der Studie von Chapman 1999 beobachteter numerischer, statistisch nicht signifikanter Vorteil der fixen gegenüber der freien Kombination bezüglich symptomfreier Nächte (33 % der Patienten versus 26 %) zeigte sich in den anderen Studien nicht. Auch in der Studien mit Kindern (van den Berg 2000) waren die Ergebnisse unter Salm/Flu und Salm+Flu vergleichbar.

Zusammenfassend ergeben die Studien keinen Beleg für einen Vorteil für eine der Applikationsformen bezüglich der Reduktion der Asthma-Symptomatik.

Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen

Die Mehrzahl der Patienten benötigte außerhalb der Studienvisiten keine medizinische Betreuung wegen des Asthmas (Salm/Flu: 66 % der Patienten; Salm+Flu 68 %). Der Anteil von Patienten, die zusätzlich medizinisch betreut wurden, unterschied sich unter Behandlung mit der fixen oder freien Kombination nicht. Auch die Zahl der ambulanten Kontakte sowie die Zahl der Patienten, die in ein Krankenhaus aufgenommen werden mussten (Salm/Flu: 4 Patienten; Salm+Flu: 6 Patienten), waren zwischen den Gruppen vergleichbar.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

In keiner der Studien wurden klinisch relevante oder statistisch signifikante Unterschiede bezüglich Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse sichtbar.

Aktivitäten des täglichen Lebens

Etwas 25 % der Patienten in beiden Behandlungsgruppen mussten ihre Arbeit oder sonstigen Aktivitäten wegen Asthma-Symptomen unterbrechen. Für den größten Teil der beeinträchtigten Patienten lag diese Unterbrechung täglicher Aktivitäten unter einer Stunde. Mehr als die Hälfte der Patienten musste ihre Arbeit oder sonstige Hauptaktivitäten unter dem Einfluss von Asthma-Symptomen durchführen. Bei immerhin etwa 20 % der Patienten dauerte diese Beeinträchtigung 4 Stunden oder mehr an.

Die Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens durch Asthma-Symptomatik war unter Salm/Flu und Salm+Flu vergleichbar, d. h. es gab bezüglich dieser Beeinträchtigung keinen Vorteil für die fixe oder die freie Kombination von Salmeterol und Fluticason.

Therapiezufriedenheit

Ein großer Teil der Patienten war vor Beginn der Studie mit der Vormedikation zufrieden oder sehr zufrieden (74 % bzw. 64 % der Patienten, die später in die Salm/Flu bzw. Salm+Flu Gruppen randomisiert wurden). Am Ende der Studien hatte sich der Anteil der Patienten, der zufrieden oder sehr zufrieden mit der Medikation war, auf 81 % (Salm/Flu) bzw. 79 % (Salm+Flu) erhöht. Die Zufriedenheit am Studienende war damit zwischen den Gruppen vergleichbar.

In dieser doppelblinden, double-dummy Studie war ein möglicher Vorteil der Fixkombination bezüglich der Verwendung eines Inhalers im Vergleich zu 2 Inhalern bei der freien Kombination für die Patienten nicht erfahrbar. Die Zufriedenheit der Patienten bezog sich damit auf den Therapieeffekt und nicht auf die Handhabung der Medikation. Der Einfluss der Unterschiede in der Handhabung der Medikation konnte in dieser Studie nicht untersucht werden.

5.4.3 Zusammenfassung Formoterol/Budesonid versus Salmeterol/Fluticason

Asthma-Symptomatik

Die Asthma-Symptomatik reduzierte sich in allen Studien sowohl in der Form/Bud- als auch in der Salm/Flu-Gruppe. Die Asthma-Symptom-Scores am Studienende waren vergleichbar zwischen den Gruppen. In Studie SAM40040 2004 lag der Anteil von Patienten mit $> 75\% \leq 100\%$ symptomfreien Tagen während der Gesamtlaufzeit der Studie in beiden Gruppen bei 40 %. Bei jeweils 58 % der Patienten waren $> 75\% - \leq 100\%$ der Nächte in der Studie symptomfrei. Bezüglich des Effekts auf die Asthma-Symptomatik zeigten die Studien also keinen Unterschied zwischen der fixen Kombination aus Formoterol/Budesonid und Salmeterol/Fluticason.

Asthma-Exazerbationen

In der Studie von Aalbers 2004 war die mittlere Exazerbationsrate mit 0,036/Monat unter Form/Bud und 0,041/Monat unter Salm/Flu vergleichbar. Auch in der Studie SAM40040 2004 zeigte sich bezüglich der mittleren Exazerbationsrate (Form/Bud: 3,07/24 Wochen; Salm/Flu: 3,06/24 Wochen), der Zahl der Exazerbationen pro Patient, des Schweregrads der Exazerbationen sowie der Zeit bis zur ersten Exazerbation kein Unterschied zwischen den beiden Fixkombinationen.

Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen

Daten zur Inanspruchnahme ambulanter und stationärer Versorgungsleistungen wurden nur in der Studie SAM40040 2004 erhoben. Bei den ambulanten Kontakten (einschließlich des Besuchs der Notaufnahme) waren sowohl die Zahl der betroffenen Patienten als auch die absolute Zahl der Kontakte zwischen den beiden Fixkombinationen vergleichbar. Bei stationären Kontakten waren die absoluten Risiken unter der Fixkombination von Salmeterol und Fluticason numerisch höher als unter der Fixkombination von Formoterol und Budesonid (Krankenhauseinweisung: 0,1 % vs. 0,7 %; Intensivstation: 0 % vs. 0,3 %; Allgemeine Station: 0,1 % vs. 0,6 %), insgesamt waren die beobachteten Fallzahlen aber sehr gering und die 95 %-Konfidenzintervalle der Risiken überlappten. Zusammenfassend lassen sich deshalb mit dieser Studie keine Unterschiede bezüglich Krankenhausaufnahmen und ambulanten Konsultationen zwischen den beiden Fixkombinationen nachweisen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse sowie der Rate der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse gab es keine auffälligen Unterschiede zwischen den beiden Fixkombinationen. Die Rate der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war bei Aalbers 2004 mit 5 % (11 Patienten) in der Form/Bud-Gruppe höher als in der Salm/Flu-Gruppe mit 2 % (5 Patienten). In der Studie SAM40040 2004 war die absolute Zahl

der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unter Salm/Flu höher als unter Form/Bud (29 Ereignisse bei 20 (3 %) Patienten vs. 13 Ereignisse bei 12 (2 %) Patienten). Die Relevanz der beobachteten Unterschiede ist unklar. Zusammenfassend lässt sich aus diesen Ergebnissen kein Unterschied unerwünschter Ereignisse unter Fixkombinationen von Formoterol/Budesonid und Salmeterol/Fluticason ableiten.

6 DISKUSSION

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Nutzenbewertung der fixen Kombination aus Glukokortikosteroiden und Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale. Dieses Ziel wurde in 3 Fragestellungen ausformuliert, nämlich:

1. die vergleichende Nutzenbewertung der fixen inhalativen Kombination von Budesonid und Formoterol und der freien inhalativen Kombination von Budesonid und Formoterol hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei Patienten mit Asthma bronchiale
2. die vergleichende Nutzenbewertung der fixen inhalativen Kombination von Fluticason und Salmeterol und der freien inhalativen Kombination von Fluticason und Salmeterol hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei Patienten mit Asthma bronchiale
3. die direkte vergleichende Nutzenbewertung der fixen inhalativen Kombination von Budesonid und Formoterol bzw. von Fluticason und Salmeterol untereinander

Die Nutzenbewertung berücksichtigte die zum Projektbeginn (7/2005) in Deutschland zugelassenen Fixkombinationen mit ihrer zu diesem Zeitpunkt gültigen Zulassung. Die im Juli 2006 zugelassene Fixkombination Beclometasondipropionat/Formoterol wurde nicht in die Bewertung mit einbezogen. Auch die Zulassungserweiterung für die fixe Kombination aus Budesonid und Formoterol als Bedarfstherapie (Dezember 2006) ist in die vorliegende Bewertung nicht eingegangen. Diese Neuzulassung bzw. Zulassungserweiterung werden in einem Folgeprojekt bearbeitet. Anschließend werden die Bewertungen zusammengeführt.

Zur Beantwortung der Fragestellungen 1 und 2 wurden jeweils 4 publizierte Studien herangezogen. Die Fragestellung 3 wurde auf Basis einer publizierten Studie sowie zweier bisher unveröffentlichter Studien bewertet.

6.1 Datenlage und Qualität

Formoterol/Budesonid versus Formoterol+Budesonid

Für die Untersuchung dieses Vergleichs standen 2 verblindete Studien (Jenkins 2006, Zetterström 2001) zur Verfügung. Die Publikationen von Rosenhall 2003a+b haben die Nachuntersuchung einer Subpopulation der Studie Rosenhall 2002 zum Inhalt. Es ist unklar, ob die Nachuntersuchung als separate Studie geplant war. Die Qualität der Rosenhall-Studien war insbesondere durch die fehlende Verblindung stark eingeschränkt. Keine Studie hatte einen der im Berichtsplan festgelegten patientenrelevanten Endpunkte als primäre Zielgröße definiert. In den Publikationen von Rosenhall 2002, 2003a+b war die primäre Zielgröße nicht eindeutig angegeben, wobei Wirksamkeit als sekundärer Endpunkt beschrieben wird.

Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason

Für die Untersuchung dieses Vergleichs standen insgesamt 4 Studien zur Verfügung, die allesamt doppelblinde (double dummy) multizentrische Parallelgruppenvergleiche waren. Einheitlich war hier der mittlere morgendliche PEFR als primäre Zielgröße definiert worden. Eine dieser Studien wurde mit Kindern (4-11 Jahre) durchgeführt.

Eine fünfte Studie (SAM30003) [55,60], in der in beiden Behandlungsgruppen 2 verschiedene Dosierungen von Sal/Flu bzw. Salm+Flu eingesetzt wurden, und die wegen der Verwendung eines geringfügig höheren Anteils von Patienten mit der hohen Dosierung aus der Bewertung ausgeschlossen wurde (siehe Abschnitt 5.1.2), zeigte Ergebnisse, die konsistent mit den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien waren.

Formoterol/Budesonid versus Salmeterol/Fluticason

Der direkte Vergleich der Fixkombinationen wurde anhand einer publizierten Studie und zweier unpublizierter Studienberichte angestellt. Alle Studien waren doppelblinde (double dummy) multizentrische Parallelgruppenvergleiche. Zum Teil wurden patientenrelevante Endpunkte (well controlled asthma week, asthma exacerbation) als primäre Zielgröße definiert.

Patientenpopulation in den Studien

Die meisten Studien wurden mit Jugendlichen und Erwachsenen durchgeführt. Für den Vergleich der fixen und freien Kombination von Salmeterol und Fluticason gab es auch eine Studie mit Kindern. Für die Fixkombination aus Formoterol und Budesonid lagen keine Daten für Kinder vor.

Schweregrad des Asthmas

Für die Einschätzung des Asthma-Schweregrads der in den Studien behandelten Patienten standen als indirekte Parameter das FEV₁ zu Studienbeginn und die vor Studienbeginn zugelassene antiasthmatische Therapie im Sinne von ICS Höchstgrenzen zur Verfügung.

Für den Vergleich von Form/Bud versus Form+Bud zeigten die Patienten in der Rosenhall-Studie 2002 und 2003a+b mit FEV₁-Werten zu Studienbeginn zwischen 94 % und 96 % hochnormale Werte. Zwischen 65 % und 75 %, und damit deutlich niedriger, lagen die Eingangswerte in den Studien von Jenkins 2006 und Zetterström 2001. Entsprechend war diesbezüglich die Vergleichbarkeit zwischen den Studien eingeschränkt.

Für den Vergleich Salm/Flu versus Salm+Flu lagen die Werte bei den 3 Studien zu Jugendlichen und Erwachsenen relativ homogen zwischen 72 % und 77 % im unteren Normbereich, während die Ausgangswerte in der Kinderstudie von van den Berg 2000 mit

84 % bzw. 86 % im deutlich höheren Normbereich lagen. Entsprechend war auch hier die Vergleichbarkeit eingeschränkt.

Unterschiedlich waren die Ausgangs-FEV₁-Werte auch in den 3 Studien zum direkten Vergleich von Form/Bud mit Salm/Flu. Sie lagen zwischen 65 % und 85 %.

Insgesamt waren die Einzelstudien bezüglich des FEV₁-Ausgangswertes als indirektem Parameter für den Schweregrad des Asthmas nur eingeschränkt vergleichbar. Tatsächlich hatten einige Patientengruppen hochnormale Werte, was Implikationen für die Behandlungsbedürftigkeit und den Spielraum für einen Wirksamkeitsnachweis hat. Bei der Einschätzung ist zu beachten, dass die Werte unter antiasthmatischer Therapie bestimmt wurden und dass der FEV₁ nicht zwingend den Schweregrad des Asthmas und insbesondere die patientenorientierten klinischen Parameter widerspiegelt.

Die vorgegebenen Dosierungsbereiche für ICS in der Vorbehandlung vor der Studie waren, wie in Tabelle 6 angegeben, zwischen den Studien sehr unterschiedlich. Beispielsweise schwankte die zugelassene Tageshöchstdosis für Budesonid zwischen 400 und 2000 µg. Dementsprechend besteht auch hier keine Vergleichbarkeit zwischen den Studien. Betrachtet man die Empfehlungen aus Leitlinien für die ICS-Therapie in Abhängigkeit vom Schweregrad des Asthmas, so ergibt sich für die einzelnen Substanzen folgendes Bild (Tabelle nach: Nationale Versorgungs-Leitlinie Asthma [79]):

Tagesdosen verschiedener ICS (in µg)						
	Erwachsene			Kinder		
Wirkstoff	Niedrige Dosis	Mittlere Dosis	Hohe Dosis	Niedrige Dosis	Mittlere Dosis	Hohe Dosis
Beclometason	≤ 500	≤ 1000	≤ 2000	< 400	= 400	> 400
Budesonid	≤ 400	≤ 800	≤ 1600	< 400	= 400	> 400
Ciclesonid	80	160	*			
Fluticason	≤ 250	≤ 500	≤ 1000	< 200	= 200	> 200
Mometason	200	400	800			

* Bei unzureichender Asthma-Kontrolle kann eine Dosiserhöhung über 160µg erwogen werden

Die vor und in den Studien eingesetzten ICS-Dosierungen reichen von niedrigen bis zu hohen Dosierungen. Entsprechend den Leitlinienempfehlungen werden ICS in niedriger, mittlerer und hoher Dosis für Asthma der Schweregradstufen 2, 3 und 4 eingesetzt. Bei Erwachsenen ist in Stufe 3 neben der mittleren auch eine niedrige Dosierung möglich [79].

Letztendlich kann auch aus den Vorgaben für die Vorbehandlung mit ICS kein sicherer Hinweis auf den konkreten Schweregrad des Asthmas in der untersuchten Population abgeleitet werden, da im wesentlichen Bereich Obergrenzen für die ICS-Therapie definiert wurden, die konkrete Dosierung in dem untersuchten Kollektiv, die möglicherweise deutlich

unter der angegebenen Obergrenze lag, aber nicht bekannt war. Es ergeben sich also aus den insgesamt sehr heterogenen Daten zum FEV₁ zu Studienbeginn und zur zugelassenen ICS-Therapie vor Studienbeginn keine verwertbaren Hinweise, die eine sichere Einschätzung des Schweregrads des Asthmas der in den Studien untersuchten Populationen erlauben.

Studienqualität

Sieben der 11 Publikationen wiesen keine oder nur leichte Mängel der Studienpublikationsqualität auf. Grobe Mängel wurden bei 4 Publikationen zu 3 Studien (Rosenhall 2002, 2003a+b, Bateman 1998, Aalbers 2004) festgestellt. Zusammenfassend waren das Randomisierungs- und das Concealmentverfahren selten ausreichend ausführlich beschrieben. In vielen Fällen blieb auch die Umsetzung des ITT-Prinzips unklar, da nicht immer nachzuvollziehen war, wie mit den Daten von Studienabbrechern umgegangen wurde bzw. wie die Fallzahl in den konkret ausgewerteten Gruppen war. Die Studie von Bateman 1998 wurde hinsichtlich ihrer Qualität abgewertet, da in der Publikation der Studie die Schlussfolgerung der Zusammenfassung nicht von den Ergebnissen gestützt wurde.

6.2 Vergleich der fixen und freien Kombination von LABA und ICS

In den untersuchten Studien zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen der fixen und freien Kombination von LABA und ICS bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte *Asthma-Symptomatik, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens*. Dieses Ergebnis gilt sowohl für den Vergleich Form/Bud versus Form+Bud als auch für Salm/Flu versus Salm+Flu.

Aufgrund der inhaltlichen Heterogenität der verwendeten Studien wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, sondern die Ergebnisse der Einzelstudien betrachtet. Die Ergebnisse der Einzelstudien zeigten in der Regel nicht nur keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede, auch die numerischen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren klein, so dass der fehlende Unterschied voraussichtlich nicht durch eine ggf. zu kleine Fallzahl bei der Betrachtung sekundärer Endpunkte zustande kommt.

Für die 4 Studien, die in den Vergleich Salm/Flu versus Salm+Flu eingegangen sind (Aubier 1999, Bateman 1998, Chapman 1999, van den Berg 2000), führten Nelson et al. eine Meta-Analyse durch [80]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden diese Studien nicht meta-analytisch aggregiert, weil in den Studien verschiedene Dosierungen der Testpräparate eingesetzt wurden und damit wahrscheinlich Patienten unterschiedlichen Asthma-Schweregrads eingeschlossen wurden (siehe Abschnitt 6.1). Die Studie von van den Berg 2000 schloss außerdem im Gegensatz zu den anderen Studien Kinder ein. Die Meta-Analyse von Nelson et al. zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für die Fixkombination für den Lungenfunktionsparameter PEF, nicht aber für FEV₁. Für den patientenrelevanten Endpunkt Asthma-Symptomatik (analysiert als Median % symptomfreie Tage und Nächte) zeigte sich

auch in dieser Meta-Analyse kein Unterschied zwischen der fixen und der freien Kombination von Salmeterol und Fluticason. Die Studie SAM30003, die aus der Bewertung ausgeschlossen wurde (siehe Abschnitt 5.1.2), vergleicht ebenfalls die Fixkombination von Salmeterol und Fluticason mit der freien Kombination der Wirkstoffe in einer gepoolten Analyse verschiedener ICS Dosierungen. Auch diese Studie zeigt zwar bessere Ergebnisse für die Fixkombination für PEF (statistische Signifikanz wird ausschließlich im Stratum der hohen ICS-Dosierung erreicht), nicht aber für patientenrelevante Endpunkte wie Asthmasymptomatik, Exazerbationen oder gesundheitsbezogene Lebensqualität [55].

Diese Ergebnisse unterstreichen noch einmal, dass eine Änderung der Lungenfunktion nicht unmittelbar zu einer von den Patienten wahrgenommenen Änderung der Symptomatik führt, damit kein valides Surrogat für einen patientenrelevanten Therapieeffekt ist und deshalb für den Nachweis eines patientenrelevanten Behandlungseffekts alleine nicht ausreicht. Deshalb wird sie im Bericht nur ergänzend dargestellt und geht nicht in das Fazit der Bewertung ein.

Daten zur *Inanspruchnahme von Versorgungsleistungen* gab es für den Vergleich Form/Bud versus Form+Bud aus der Studie von Rosenhall 2003a+b und für den Vergleich Salm/Flu versus Salm+Flu aus der Studie von Aubier 1999. In allen Studien lagen die Raten sehr niedrig und zeigten nur geringe numerische Differenzen, die nicht auf Signifikanz überprüft worden sind. Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die Unterschiede als aus klinischer Sicht wenig bedeutsam gewertet. Insgesamt wurde daher geschlussfolgert, dass sich aus den vorliegenden Daten keine Hinweise auf einen relevanten Unterschied in der Inanspruchnahme ambulanter oder stationärer medizinischer Dienstleistungen zwischen der freien und fixen Kombination von ICS und LABA ergeben.

Ergebnisse zu *unerwünschten Ereignissen* wurden in allen Studien, allerdings nicht für alle Kategorien und im gleichen Detailgrad berichtet. Die Interpretation wird des Weiteren durch unterschiedliche Definitionen, Operationalisierungen und Erfassungsmodalitäten erschwert.

Vereinzelt auftretende geringfügige numerische Unterschiede bezüglich der Raten unerwünschter Ereignisse wurden als nicht klinisch relevant eingestuft. In der Studie von Bateman 1998 wurde ein signifikant höheres Auftreten von Kopfschmerzen in der Fixkombinations-Gruppe beobachtet, was als nicht mit der Applikationsform in Zusammenhang stehend interpretiert wurde. Die *Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie* wurde in der Studie von Aubier 1999 untersucht und zeigte keinen Gruppenunterschied. Bedingt durch das Studiendesign kann sich diese Zufriedenheit nur auf den Nutzen bzw. Schaden der Therapie beziehen, nicht jedoch auf die Handhabung der Medikation, da die unterschiedliche Applikation der fixen und freien Kombination in dieser Studie für die Patienten nicht erfahrbar wird (siehe Abschnitt 6.5).

Zusammenfassend zeigten die Daten keinen klinisch relevanten Unterschied zwischen der freien und der fixen Kombination von LABA und ICS.

6.3 Direkter Vergleich von Form/Bud und Salm/Flu

Im direkten Vergleich der Fixkombinationen Form/Bud und Salm/Flu zeigten sich weder für die *Asthma-Symptomatik* noch für *Exazerbationsraten* Unterschiede zwischen den beiden Präparaten.

Die Ergebnisse zur *Inanspruchnahme von Versorgungsleistungen* in der Studie SAM40040 2004 zeigten für die eher häufigeren Arztbesuche oder Besuche einer Ambulanz weder numerisch auffällige noch statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Fixkombinationen. Tendenziell waren Einweisungen in ein Krankenhaus bzw. auf die Intensivstation oder eine allgemeine Station in der Salm/Flu-Gruppe häufiger als unter Form/Bud, wobei dieser Unterschied für die Einweisung auf eine allgemeine Station statistische Signifikanz erreicht. Für die Zahl der Patienten mit Kontakt zu einer allgemeinen Station ergab sich allerdings kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied, so dass insgesamt keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den beiden Fixkombinationen festgestellt wurden.

Die Rate schwerwiegender *unerwünschter Ereignisse* war in der Studie von Aalbers 2004 mit 5 % (11 Patienten) unter Form/Bud etwas höher als unter Salm/Flu mit 2 % (5 Patienten). Die Art der schwerwiegenden Ereignisse war der Publikation nicht zu entnehmen. Bei Betrachtung absoluter Patientenzahlen zeigten sich in der Studie SAM 40040 2004 dagegen mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Salm/Flu (20 Patienten, 3 % versus 12 Patienten, 2 % unter Form/Bud), was konsistent mit der höheren Zahl der Asthma-bedingten Krankenhauseinweisungen in dieser Gruppe ist. Die Detailanalyse zeigte, dass dieser Gruppenunterschied durch Ereignisse im unteren Respirationstrakt zustande kam (siehe 5.3.3.4). Angesichts der Heterogenität in der Erfassung unerwünschter Ereignisse, der insgesamt niedrigen Ereignisraten und dem Fehlen konsistenter numerischer Abweichungen oder statistischer Auffälligkeiten kann aufgrund der vorliegenden Daten kein sicherer Unterschied im Nebenwirkungsprofil der beiden Kombinationspräparate festgestellt werden.

Zusammenfassend ergaben sich keine Hinweise für eine konsistente klinisch-relevante oder statistisch signifikante Überlegenheit eines der Fixkombinationspräparate.

6.4 Methodische Nebenfragestellung: Vergleich von festen und symptomadaptierten Dosierungsschemata

Für die Beantwortung der Nebenfragestellung standen 8 Studien zu Verfügung, von denen 7 grobe und 1 leichte Mängel aufwiesen (siehe Anhang F). Zwei Studien zeigten signifikante Unterschiede in den Exazerbationsraten zwischen den Dosierungsschemata auf, so dass dies als Hinweis gewertet wurde, dass klinisch bedeutsame Effekte durch die symptomorientierte Dosisanpassung erreichbar sind. Entsprechend der im Berichtsplan und in Amendment 1 festgehaltenen Bedingungen wurde im Weiteren darauf verzichtet, unterschiedliche Dosierungsschemata bei unterschiedlichen Wirkstoffkombinationen zu vergleichen.

6.5 Stellenwert einer potenziell verbesserten Adhärenz

Als möglicher Vorteil einer Fixkombination von Medikamenten im Vergleich zur freien Kombination der Einzelsubstanzen wird häufig die Verbesserung der Adhärenz der Patienten als Folge der Vereinfachung der Therapie postuliert.

Adhärenz als Surrogatparameter

Die verbesserte Adhärenz an sich ist jedoch kein patientenrelevanter Nutzen, ein Vorteil entsteht erst, wenn es durch die verbesserte Adhärenz zu besseren Ergebnissen bezüglich patientenrelevanter Endpunkte kommt. Sofern verbesserte Adhärenz grundsätzlich mit einem verbesserten Therapieergebnis einhergeht, kann man davon sprechen, dass „Adhärenz“ ein valides Surrogat für einen patientenrelevanten Nutzen darstellt. Theoretisch ist allerdings bei verbesserter Adhärenz auch ein unverändertes Therapieergebnis (z.B. bei Dosierung im Sättigungsbereich) oder eine erhöhte Nebenwirkungsrate denkbar, weshalb nicht per se von einem positiven Zusammenhang zwischen Adhärenz und Therapieergebnis ausgegangen werden kann. Um die Relevanz einer verbesserten Adhärenz zu zeigen, sind deshalb sowohl die gesteigerte Adhärenz als auch der verbesserte Therapieeffekt in geeigneten Studien zu zeigen.

Abbildung 4 zeigt die möglichen Zusammenhänge zwischen der Vereinfachung der Therapie, der potenziell verbesserten Adhärenz und den patientenrelevanten Endpunkten. Innerhalb dieser Zusammenhänge gibt es 2 Typen von patientenrelevanten Endpunkten, zum einen die Zufriedenheit des Patienten mit der Therapie, die ggf. direkt durch die Vereinfachung der Therapie beeinflusst wird, zum anderen das patientenrelevante Therapieergebnis selbst (z.B. eine verminderte Exazerbationsrate), das ggf. durch eine verbesserte Adhärenz entsteht. Diese patientenrelevanten Endpunkte können in Studien gemessen werden.

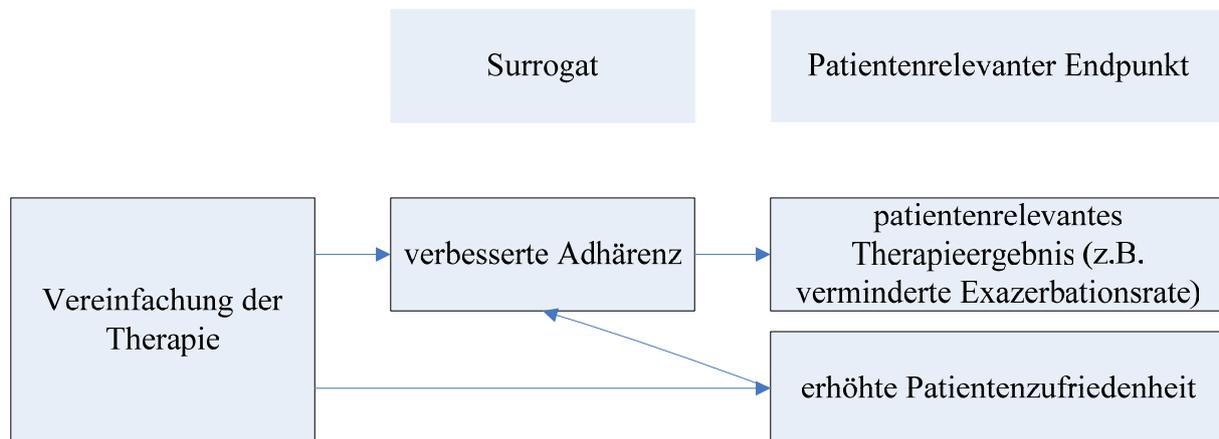


Abbildung 4: Mögliche Auswirkungen einer Vereinfachung der Therapie

Aus den Stellungnahmen ergab sich die Frage, inwieweit es ausreicht, als Maß für die durch eine verbesserte Adhärenz vermittelten Therapieeffekte ausschließlich die Adhärenz selbst zu erheben, ob also die Adhärenz ein valides Surrogat für ein in der Folge entstehendes patientenrelevantes Therapieergebnis darstellt.

In der wissenschaftlichen Literatur wird als Anforderung für ein valides Surrogat der Nachweis eines plausiblen, starken, konsistenten und gleichgerichteten Zusammenhangs zwischen der Änderung des Surrogats und der Änderung des patientenrelevanten Endpunkts aus Interventionsstudien formuliert [81]. Ein Surrogat wird als nicht valide betrachtet, wenn in wissenschaftlichen Untersuchungen gezeigt wurde, dass eine Intervention einen Einfluss auf das Surrogat, nicht aber auf den patientenrelevanten Endpunkt hatte oder wenn eine Intervention inkonsistente Effekte bei Surrogat und patientenrelevantem Endpunkt erzeugt.

Eine systematische Übersichtsarbeit von DiMatteo zum Zusammenhang von Adhärenz und Therapieergebnissen bei verschiedenen Indikationen zeigte, dass es in einer Meta-Analyse der identifizierten Studien einen positiven Zusammenhang dieser Parameter gibt, d.h. dass eine bessere Adhärenz mit besserem Therapieergebnis verbunden ist [82]. Die Betrachtung der Einzelstudien ergab jedoch ein sehr heterogenes Bild. Die Assoziation zwischen Adhärenz und Therapieergebnis reichte von negativen Werten (schlechtere Therapieergebnisse bei besserer Adhärenz) über fehlende Assoziation bis zu positiven Werten (bessere Therapieergebnisse bei besserer Adhärenz). Eine substanziell positive Assoziation zwischen Adhärenz und Therapieergebnis sahen die Autoren dieser Übersichtsarbeit nur in 13 von 63 Studien [82]. In die Arbeit von DiMatteo sind Studien in den verschiedensten Indikationen eingeflossen, Studien mit Patienten mit Asthma waren allerdings nicht darunter. Dass auch bei der inhalativen Therapie des Asthmas eine verbesserte Adhärenz nicht notgedrungen mit einem verbesserten Therapieergebnis einhergeht, zeigt die Studie von Mann et al. [83], eine offene RCT, in der ein ICS Therapieschema von 4 Inhalationen 2 mal täglich mit einem Schema von 2 Inhalationen 4 mal täglich verglichen wurde. In der Gruppe, die 2 mal täglich

inhalierte, zeigte sich eine bessere Adhärenz als in der Gruppe, die 4 mal täglich inhalierte. Das Therapieergebnis, gemessen als Lungenfunktion und Asthma-Symptom-Score, unterschied sich zwischen den Gruppen allerdings nicht. Insgesamt sprechen die Daten gegen die Annahme, dass die Adhärenz als valides Surrogat für ein patientenrelevantes Therapieergebnis angesehen werden kann. Das bedeutet, als Nachweis für einen potenziellen Zusatznutzen der fixen im Vergleich zur freien Kombination durch eine Vereinfachung der Therapie reicht es nicht aus, eine erhöhte Adhärenz zu zeigen. Es ist vielmehr notwendig, die potenziell verbesserten patientenrelevanten Therapieergebnisse direkt zu belegen.

Geeignete Studiendesigns zur Darstellung der Effekte einer Vereinfachung der Therapie

Der Vergleich der Adhärenz und der dadurch entstehenden Therapieergebnisse von fixen und freien Kombinationen von LABA und ICS kann nicht in doppelblinden Studien vorgenommen werden, da durch das für die Verblindung notwendige double-dummy Design die Unterschiede in der Handhabung der Medikation für die Patienten nicht erlebbar werden.

Für den Vergleich der fixen und freien Kombination von LABA und ICS sind deshalb abhängig von der Fragestellung 2 verschiedene Typen von Studiendesigns notwendig. Die Beurteilung des generellen Nutzens bzw. Schadens der fixen und freien Kombination ist in randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, double-dummy Studien zu zeigen. Durch dieses Design wird eine Verzerrung der Studienergebnisse minimiert. In der vorliegenden Nutzenbewertung hatten mit Ausnahme der Studien von Rosenhall et al. alle Studien, die die fixe mit der freien Kombination von LABA und ICS verglichen, dieses Design.

Ein ggf. höherer Nutzen durch verbesserte Adhärenz und daraus entstehende bessere Therapieergebnisse ist in randomisierten, kontrollierten, offenen Studien zu belegen. In diesen Studien wird der ggf. vorliegende Vorteil der Applikation von LABA und ICS als fixe Kombination für die Patienten erlebbar. Gleichzeitig wird durch die Randomisierung und die parallele Beobachtung einer Kontrollgruppe die Ergebnissicherheit erhöht. In den offenen Studien sind geeignete Maßnahmen notwendig, um eine mögliche Verzerrung durch das offene Design zu minimieren (z. B. verblindete Endpunkterhebung).

Die Ein-/Ausschlusskriterien für die vorliegende Nutzenbewertung sahen den Einschluss solcher Studien in die Bewertung vor, so war z. B. die Verblindung der Studien kein Einschlusskriterium. In der Recherche wurden jedoch keine Studien identifiziert, die eine Beurteilung der Adhärenz und die mögliche Verbesserung des Therapieergebnisses durch eine erhöhte Adhärenz als Ziel definierten. Als Ziel der offenen Studien von Rosenhall 2002 und 2003a+b für den Vergleich Form/Bud mit Form+Bud wurde explizit die Beurteilung der Sicherheit angegeben, Daten zur Adhärenz wurden in den Publikationen nicht berichtet.

In diesen offenen Studien von Rosenhall 2002 und 2003a+b wurden unter der fixen Kombination kleinere Studienabbruchraten als unter der freien Kombination beobachtet (6

vs. 11 % und 6 vs. 15 %). In den doppelblinden, double-dummy Studien von Jenkins 2006 und Zetterström 2001, die ebenfalls Form/Bud mit Form+Bud verglichen, waren die Raten der Studienabbrüche dagegen in beiden Gruppen vergleichbar (13 vs. 10 % und 16 vs. 15 %). Diese Ergebnisse könnten ein Hinweis auf eine verbesserte Adhärenz unter der Fixkombination in den offenen Studien sein. Die Therapieergebnisse bezüglich Asthma-Symptomatik, Exazerbationen, gesundheitsbezogener Lebensqualität, Inanspruchnahme von Versorgungsleistungen sowie Nebenwirkungen waren in diesen Studien allerdings vergleichbar zwischen den Gruppen.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass keine der identifizierten randomisierten, kontrollierten Studien explizit die Verbesserung der Adhärenz und daraus folgende Therapieergebnisse untersucht hat. Grundsätzlich wäre die Beantwortung dieser Fragestellung auf Basis der Ein-/Ausschlusskriterien dieser Nutzenbewertung möglich gewesen. Wegen fehlender Studien zu dieser Fragestellung gibt es deshalb für eine verbesserte Adhärenz und in der Folge erzielte Verbesserungen der Therapieergebnisse unter der fixen Kombination aus der vorliegenden Nutzenbewertung keine Belege.

In den Stellungnahmen zum Vorbericht wurde argumentiert, dass der Nachweis verbesserter Therapieergebnisse als Folge verbesserter Adhärenz in RCT nicht möglich sei, da die Durchführung einer RCT – unabhängig von der Behandlung – per se mit einer hohen Adhärenz verbunden sei. Diese Auffassung wird nicht geteilt.

Es ist zwar richtig, dass das Design einer RCT so angelegt sein kann, dass eine hohe Adhärenz der Patienten resultiert und damit die Adhärenz im Behandlungsalltag nicht abgebildet wird, es sind aber auch RCT denkbar, in denen die Adhärenz derjenigen im Behandlungsalltag näher kommt.

Bei der Überlegung, ob sich Adhärenz in RCT realistisch abbilden lässt, ist zu beachten, dass das Design einer RCT zunächst einmal nur eine randomisierte Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsoptionen sowie eine Kontrollgruppe verlangt. Durch diese beiden Maßnahmen wird die interne Validität der Studie sichergestellt. Zu trennen von diesen beiden Designcharakteristika sind die Verblindung, die Selektion bestimmter Patientengruppen, die Vorgabe strikt definierter Behandlungen oder die engmaschige Nachverfolgung von Patienten. Wie bereits oben ausgeführt, ist wegen des notwendigen double-dummy Designs die Beobachtung der Adhärenz in verblindeten Studien nicht möglich, so dass zur Untersuchung der Fragestellung offene RCT notwendig sind. Um eine realistische Adhärenz messen zu können, sollten die Studien darauf verzichten, Patienten zu selektieren, die z.B. in einer Run-in Phase eine hohe Adhärenz aufweisen. Der Verlauf der Studien kann einen „beobachteten Behandlungsalltag“ darstellen, in dem weder über den Behandlungsalltag hinausgehende Anforderungen an den Patienten gestellt werden, die ggf. die Adhärenz beeinflussen (wie z.B. Dokumentation von Medikationsverbrauch in Tagebüchern), noch definierte Studienvisiten vorgegeben werden. Die Studien sollten darüber hinaus lang genug

sein, um eine zunächst durch die Studienteilnahme erhöhte Adhärenz ggf. auf ein realistisches Niveau absinken zu lassen. So zeigte eine doppelblinde RCT zum Vergleich einer oralen Therapie des Asthma bronchiale mit Theophyllin oder Montelukast auf Basis von Blutspiegelmessungen nach 4 Wochen eine Adhärenz von 79 % und 71 % in den beiden Gruppen. Nach 24 Wochen war die Adhärenz in beiden Gruppen auf 60 % abgesunken [84]. Eine weitere Möglichkeit wäre, Studien in einer Patientenpopulation durchzuführen, die eine geringe Adhärenz aufweist. RCT, die den Behandlungsalltag abbilden, werden auch international als „Real World Trials“, „Practical Trials“ oder „Pragmatic Trials“ diskutiert [85-88].

Beobachtungsstudien zur Darstellung der Effekte einer vereinfachten Therapie

Ausgehend von der Aussage, RCT seien nicht geeignet, verbesserte Adhärenz und daraus folgende verbesserte Therapieergebnisse abzubilden, wurden von den Stellungnehmenden retrospektive Beobachtungsstudien und Querschnittsstudien als Nachweis für den durch erhöhte Adhärenz bewirkten Zusatznutzen der Fixkombination vorgelegt. Tabelle G.1 in Anhang G listet die Studien auf und skizziert einige Probleme dieser Untersuchungen [89-94].

Generell sind Beobachtungsstudien mit einer höheren Ergebnisunsicherheit behaftet als RCT [95], da wegen der fehlenden Randomisierung nicht ausgeschlossen werden kann, dass bereits zum Beginn der Beobachtung Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen, die zu Unterschieden im Therapieergebnis führen können. Wie in Tabelle G.1 (Anhang G) dargestellt, gelten diese Bedenken auch für die mit den Stellungnahmen vorgelegten retrospektiven Beobachtungsstudien. Diese Studien können deshalb nicht als Beleg für den Zusatznutzen der ICS/LABA Fixkombinationen im Vergleich zu den freien Kombinationen herangezogen werden. Die Beobachtungsstudien haben hypothesengenerierenden Charakter. Sie weisen auf mögliche Vorteile der Fixkombinationen hin, für eine Nutzenbewertung der Präparate und für einen Beleg eines Zusatznutzens sind allerdings Studien mit höherer Ergebnissicherheit notwendig. Wie oben ausgeführt, sind auch für die Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung RCT geeignet und notwendig. Bei Ausrichtung auf versorgungsrelevante Fragestellungen und geeignetem Design können RCT („Real World Trials“ oder „Pragmatic Trials“) mit hoher Ergebnissicherheit adäquate Grundlagen für Entscheidungen im Gesundheitswesen liefern [85,86].

6.6 Stellenwert von Inhalationssystemen

In der Mehrzahl der Stellungnahmen zum Vorbericht wurde der Einfluss der Inhalationssysteme auf die Ergebnisse einer Asthmatherapie diskutiert. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wies darauf hin, dass im Rahmen der Zulassung inhalativer Arzneimittel die Kombination aus Wirkstoff und Applikationssystem für die Bewertung relevant ist (siehe Stellungnahme des BfArM in Anhang J). Daraus folge, dass es

sich bei den in Deutschland zugelassenen inhalativen Präparaten um wirksame und sichere Gesamtsysteme aus Wirkstoff und Inhalator handelt.

In den Stellungnahmen wurde die Frage aufgeworfen, inwieweit die Ergebnisse der Nutzenbewertung ausschließlich für die in den betrachteten Studien verwendeten Inhalationssysteme gültig sind. Es wurde diskutiert, dass die Fixkombinationen einen Vorteil gegenüber freien Kombinationen in anderen Inhalationssystemen haben könnten, insbesondere dann, wenn ICS und LABA in freier Kombination in verschiedenen Inhalern eingesetzt würden. Diese potenziellen Vorteile der Fixkombinationen würden in den eingeschlossenen Studien nicht abgebildet.

Im Fazit der Nutzenbewertung sind bezüglich des Stellenwerts der Inhalationssysteme die 2 Aussagen zu unterscheiden, die für den Vergleich der fixen und freien Kombination von ICS und LABA (jeweils für Budesonid/Formoterol und Fluticason/Salmeterol) getroffen werden:

1. Es liegen keine Belege für einen Zusatznutzen einer fixen inhalativen Kombination von ICS und LABA gegenüber der freien inhalativen Kombination beider Substanzen hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele vor. Das gleiche gilt für einen Zusatznutzen einer freien inhalativen Kombination im Vergleich zu einer fixen inhalativen Kombination beider Substanzen.

2. Bei Verwendung gleicher Inhalationssysteme liefern die Studien vielmehr in der Gesamtschau ähnliche Ergebnisse bei Anwendung der freien und der fixen Kombination.

Der erste Teil des Fazits bleibt von der Diskussion um den Stellenwert der Inhalationssysteme unberührt. Die Ein-/Ausschlusskriterien der Nutzenbewertung enthielten keine Einschränkungen bezüglich der Inhalationssysteme, d.h. Studien, die die fixe und freie Kombination in unterschiedlichen Inhalationssystemen untersuchen, wären in die Nutzenbewertung eingeschlossen worden. Solche Studien wurden nicht identifiziert und auch mit den Stellungnahmen nicht eingereicht. Das bedeutet, dass weiterhin keine Belege für einen Zusatznutzen der fixen bzw. der freien Kombination vorliegen. Ob sich bei Verwendung unterschiedlicher Inhalationssysteme Vorteile der fixen gegenüber der freien Kombination ergeben, bleibt unklar.

Der zweite Teil des Fazits erweitert die erste Aussage dahingehend, dass nicht nur kein Beleg für einen Zusatznutzen der fixen oder freien Kombination vorliegt, sondern dass die Studien vielmehr in der Gesamtschau ähnliche Ergebnisse zeigen. Gegenüber dem Vorbericht wurde das Fazit aufgrund der Stellungnahmen um den Hinweis auf die verwendeten Inhalationssysteme ergänzt. Es gibt aus den identifizierten Studien keine Hinweise für die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Therapie bei Verwendung verschiedener Inhalationssysteme, weil keine Studien, die verschiedene Inhalationssysteme untersucht haben, vorlagen.

Der Stellenwert der Inhalationssysteme für die Auswahl der geeigneten Therapie für den individuellen Patienten wird nicht in Frage gestellt. Verschiedene systematische Übersichtsarbeiten zeigen jedoch, dass nicht davon ausgegangen werden kann, dass bestimmte Inhalatortypen generell mit besseren klinischen Ergebnissen verbunden sind als andere. Vielmehr sollte für jeden Patienten das individuell geeignete Inhalationssystem verwendet werden [96-98]. Darüber hinaus ist es sinnvoll, bei Verwendung mehrerer inhalativer Medikamente für alle Präparate den gleichen Typ von Inhalationssystem einzusetzen [79,98]. Die Nationale Versorgungsleitlinie Asthma weist darauf hin, dass die zahlreichen verfügbaren Inhalatoren auch Patienten mit Schwierigkeiten im Umgang mit einem bestimmten Inhalationssystem eine inhalative Therapie ermöglichen, und unterstreicht die Notwendigkeit der regelmäßigen Schulung und Überprüfung der Inhalationstechnik [79]. Es kann davon ausgegangen werden, dass jedes noch so „gute“ Inhalationssystem in den Händen eines nicht adäquat geschulten Patienten zu einem unzureichenden Therapieergebnis führt.

Die untersuchten Fixkombinationen sowie deren Einzelkomponenten stehen in Deutschland in verschiedenen Inhalationssystemen zur Verfügung. Bei der vorliegenden Auswahlmöglichkeit zwischen verschiedenen Systemen kann davon ausgegangen werden, dass sowohl für die fixe als auch für die freie Kombination von ICS und LABA – ggf. nach Dosisanpassung – die Möglichkeit besteht, individuelle Patientenbedürfnisse zu berücksichtigen.

6.7 Sicherstellung des ICS-Therapie

Ein klinischer Vorteil der Fixkombination mag in der Sicherstellung der ICS Therapie liegen. Der dauerhaften ICS Therapie, auch in symptomfreien Intervallen, wird die größte langfristige therapeutische Bedeutung zugemessen [7]. Entsprechend wird eine LABA Behandlung nur in Kombination mit ICS empfohlen [79,99-101]. Die Basisbehandlung mit ICS könnte bei getrennter Applikation von ICS und LABA gefährdet sein, wenn die Patienten ausschließlich auf die schneller wirksamen, symptomlindernden LABA zurückgreifen. Allerdings könnte bei Auftreten von Nebenwirkungen der LABA der Patient versucht sein, die Gabe der Betaagonisten zu reduzieren, was bei einer Fixkombinationsbehandlung zwingend zu einer gleichzeitigen Reduktion der ICS Therapie führen und ggf. den Erfolg der Therapie gefährden würde. Es ist nicht selbstverständlich, dass die Anwendung der Basistherapie durch die Patienten durch Verwendung von Fixkombinationen aus ICS und LABA sichergestellt werden kann. Eine wichtige Möglichkeit sind strukturierte Schulungsprogramme, die die Patienten zur aktiven Krankheitsbewältigung befähigen sollen. Ein adäquat geschulter Patient würde ggf. auch in symptomfreien Intervallen die Basistherapie wie vereinbart weiterverwenden, ein Patient, der die Fixkombination ausschließlich wegen der Symptomlinderung einsetzt, ggf. nicht.

7 FAZIT

Jugendliche und Erwachsene

- Bei Jugendlichen und Erwachsenen liegen keine Belege für einen Zusatznutzen einer fixen inhalativen Kombination von Budesonid und Formoterol gegenüber der freien inhalativen Kombination beider Substanzen hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele vor. Das gleiche gilt für einen Zusatznutzen einer freien inhalativen Kombination im Vergleich zu einer fixen inhalativen Kombination beider Substanzen. Bei Verwendung gleicher Inhalationssysteme (Turbohaler[®]) liefern die Studien vielmehr in der Gesamtschau ähnliche Ergebnisse bei Anwendung der freien und der fixen Kombination.
- Der Zusatznutzen einer fixen inhalativen Kombination von Fluticason und Salmeterol gegenüber der freien inhalativen Kombination beider Substanzen hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele ist bei Jugendlichen und Erwachsenen nicht belegt. Auch hier gilt das gleiche für einen Zusatznutzen einer freien inhalativen Kombination im Vergleich zu einer fixen inhalativen Kombination beider Substanzen. Auch für Fluticason und Salmeterol liefern die Studien bei Verwendung gleicher Inhalationssysteme (Diskus[®]) ähnliche Ergebnisse bei Anwendung der fixen und der freien Kombination.
- Bei Jugendlichen und Erwachsenen ist ein Unterschied im Nutzen der fixen inhalativen Kombination von Budesonid und Formoterol gegenüber der fixen inhalativen Kombination von Fluticason und Salmeterol nicht belegt. Die Studien liefern vielmehr in der Gesamtschau ähnliche Ergebnisse bei der Anwendung der beiden Fixkombinationen (bei Applikation im Turbohaler[®] bzw. Diskus[®]).

Kinder

- Daten für Kinder lagen nur für den Vergleich der fixen und freien Kombination von Fluticason und Salmeterol vor (1 Studie) Aus dieser Studie gibt es keinen Beleg für einen Unterschied zwischen der fixen und freien Kombination von Fluticason und Salmeterol.
- Zum Vergleich der fixen und freien Kombination von Budesonid und Formoterol bei Kindern kann aufgrund fehlender Daten keine Aussage gemacht werden.

8 LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN

Formoterol/Budesonid versus Formoterol+Budesonid

Jenkins 2006 [44,45]

Jenkins C, Kolarikova R, Kuna P, Caillaud D, Sanchis J, Popp W et al. Efficacy and safety of high-dose budesonide/formoterol (Symbicort) compared with budesonide administered either concomitantly with formoterol or alone in patients with persistent symptomatic asthma. *Respirology* 2006; 11(3): 276-286.

AstraZeneca. Efficacy and safety of Symbicort[®] (budesonide/ formoterol) 1280/36 mcg daily delivered dose compared to Pulmicort[®] (budesonide) 1600 mcg metered dose and Pulmicort (budesonide) 1600 mcg metered dose plus Oxis[®] (formoterol) 36 mcg delivered dose all delivered via Turbuhaler[®] in steroid-using asthmatic adolescents and adults. A double-blind, double-dummy, randomized, parallel group, phase III, multicentre study - Study SD-039-0689. London: AstraZeneca Clinical Trials. [Zugriff am 05. Okt. 2006]. Gelesen unter: <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/Article/512589.aspx>.

Zetterström 2001 [35,36]

Zetterström O, Buhl R, Mellem H, Perpiñá M, Hedman J, O'Neill S et al. Improved asthma control with budesonide/formoterol in a single inhaler, compared with budesonide alone. *Eur Respir J* 2001; 18(2): 262-268.

AstraZeneca. Efficacy and safety of a fixed combination of budesonide/formoterol Turbuhaler[®] in inhaled steroid-using asthmatic adults - Study SD-039-0349. London: AstraZeneca Clinical Trials. [Zugriff am 05. Okt. 2006]. Gelesen unter: <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/article/512579.aspx>.

Rosenhall 2002 [37,38]

Rosenhall L, Heinig JH, Lindqvist A, Leegaard J, Stahl E, Bergqvist PB. Budesonide/formoterol (Symbicort) is well tolerated and effective in patients with moderate persistent asthma. *Int J Clin Pract* 2002; 56(6): 427-433.

AstraZeneca. Safety of a combination of budesonide/formoterol in a single inhaler (Symbicort[®] Turbuhaler[®]) in steroid-using asthmatic adults - Study SD-039-0664. London: AstraZeneca Clinical Trials. [Zugriff am 16. Jun. 2006]. Gelesen unter: <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/article/512583.aspx>.

Rosenhall 2003a+b [39-41]

Rosenhall L, Elvstrand A, Tilling B, Vinge I, Jemsby P, Stahl E et al. One-year safety and efficacy of budesonide/formoterol in a single inhaler (Symbicort Turbuhaler) for the treatment of asthma. *Respir Med* 2003; 97(6): 702-708.

Rosenhall L, Borg S, Andersson HF, Ericsson K. Budesonide/formoterol in a single inhaler (Symbicort) reduces healthcare costs compared with separate inhalers in the treatment of asthma over 12 months. *Int J Clin Pract* 2003; 57(8): 662-667.

AstraZeneca. Safety of a combination of budesonide/formoterol in a single inhaler (Symbicort[®] Turbuhaler[®]) in steroid-using asthmatic adults - Study SD-039-0664(B). London: AstraZeneca Clinical Trials. [Zugriff am 16. Jun. 2006]. Gelesen unter: <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/article/512584.aspx>.

Salmeterol/Fluticason versus Salmeterol+Fluticason

Aubier 1999 [50,51,67]

Aubier M, Pieters WR, Schlosser NJJ, Steinmetz KO. Salmeterol/fluticasone propionate (50/500 mug) in combination in a Diskus(TM) inhaler (Seretide(TM)) is effective and safe in the treatment of steroid-dependent asthma. *Respir Med* 1999; 93(12): 876-884.

GlaxoSmithKline. A multicentre randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group comparison of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/500mcg strength) BD via one DISKUS/Accuhaler inhaler with salmeterol 50mcg BD via one DISKUS/Accuhaler and fluticasone propionate 500mcg BD via another DISKUS/Accuhaler and with fluticasone propionate 500mcg BD via one DISKUS/Accuhaler in adolescents and adults with reversible airways obstruction - Study SFCB3019. Brentford: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. [Zugriff am 04. Apr. 2006]. Gelesen unter: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/III_SFCB3019.pdf.

Glaxo Wellcome. A multicentre randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group comparison of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/500mcg strength) BD via one DISKUS/Accuhaler inhaler with salmeterol 50mcg BD via one DISKUS/Accuhaler and fluticasone propionate 500mcg BD via another DISKUS/Accuhaler and with fluticasone propionate 500mcg BD via one DISKUS/Accuhaler in adolescents and adults with reversible airways obstruction - Study SFCB3019, Document Number GM1998/00018/00 [Unveröffentlichtes Material].

Bateman 1998 [46,47,65]

Bateman ED, Britton M, Carrillo J, Almeida J, Wixon C. Salmeterol/fluticasone combination inhaler. A new, effective and well tolerated treatment for asthma. Clin Drug Investig 1998; 16(3): 193-201.

GlaxoSmithKline. A multicentre randomised, double-blind, double-dummy, parallel group comparison of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/100mcg strength) BID via one DISKUS/ACCUHALER inhaler with salmeterol 50mcg BID via one DISKUS/ACCUHALER inhaler and fluticasone propionate 100mcg BID via a second DISKUS/ACCUHALER inhaler in adolescents and adults with reversible airways obstruction - Study SFCB3017. Brentford: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. [Zugriff am 05. Apr. 2006]. Gelesen unter: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/III_SFCB3017.pdf.

Glaxo Wellcome. A Multicentre Randomised, double-blind, double-dummy, parallel group comparison of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/100mcg strength) BID via one DISKUS/ACCUHALER inhaler with salmeterol 50mcg BID via one DISKUS/ACCUHALER inhaler and fluticasone propionate 100mcg BID via a second DISKUS/ACCUHALER inhaler in adolescents and adults with reversible airways obstruction - Study SFCB3017, Document Number GM1997/00207/00 [Unveröffentlichtes Material].

Chapman 1999 [48,49,66]

Chapman KR, Ringdal N, Backer V, Palmqvist M, Saarelainen S, Briggs M. Salmeterol and fluticasone propionate (50/250 mug) administered via combination Diskus inhaler: as effective as when given via separate Diskus inhalers. Can Respir J 1999; 6(1): 45-51.

GlaxoSmithKline. A multicentre randomised, double-blind, double-dummy, parallel group six-month comparison of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/250mcg strength) BID via one DISKUS/ACCUHALER inhaler with salmeterol 50mcg BID via one DISKUS/ACCUHALER inhaler and fluticasone propionate 250mcg BID via a second DISKUS/ACCUHALER inhaler in adolescents and adults with reversible airways obstruction - Study SFCB3018. Brentford: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. [Zugriff am 05. Apr. 2006]. Gelesen unter: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/III_SFCB3018.pdf.

Glaxo Wellcome. A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Six-month comparison vo the Salmeterol/Fluticasone Propionate Combination Product (50/250mcg strength) BD via one DISKUS/ACCUHALER Inhaler with Salmeterol 50 mcg BD via one DISKUS/ACCUHALER Inhaler and Fluticasone Propionate 250mcg BD via a second DISKUS/ACCUHALER Inhaler in Adolescents and Adults with Reversible Airways Obstruction - Study SFCB3018, Document Number GM1997/00224/00 [Unveröffentlichtes Material].

Van den Berg 2000 [52,53,68]

Van den Berg NJ, Ossip MS, Hederos CA, Anttila H, Ribeiro BL, Davies PI. Salmeterol/fluticasone propionate (50/100 mug) in combination in a Diskus(TM) inhaler (Seretide(TM)) is effective and safe in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30(2): 97-105.

GlaxoSmithKline. A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group, Comparison of the Salmeterol/Fluticasone Propionate Combination Product (50/100mcg strength)BD Via One DISKUS/ACCUHALER Inhaler with Salmeterol 50mcg BD Via One DISKUS/ACCUHALER and Fluticasone Propionate 100mcg BD Via a Second DISKUS/ACCUHALER Inhaler in Children Aged 4-11 Years with Reversible Airways Obstruction - Study SFCB3020. Brentford: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. [Zugriff am 05. Apr. 2006]. Gelesen unter: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/III_SFCB3020.pdf.

Glaxo Wellcome. A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group, Comparison of the Salmeterol/Fluticasone Propionate Combination Product (50/100mcg strength)BD Via One DISKUS/ACCUHALER Inhaler with Salmeterol 50mcg BD Via One DISKUS/ACCUHALER and Fluticasone Propionate 100mcg BD Via a Second DISKUS/ACCUHALER Inhaler in Children Aged 4-11 Years with Reversible Airways Obstruction - Study SFCB3020, Document Number GM 1998/00001/00 [Unveröffentlichtes Material].

Formoterol/Budesonid versus Salmeterol/Fluticason

Aalbers 2004 [42,43]

Aalbers R, Backer V, Kava TT, Omenaas ER, Sandstrom T, Jorup C et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(2): 225-240.

AstraZeneca. A randomized, double-dummy, double-blind/open, parallel-group, phase-III, multicentre, 7-month study to assess the efficacy and safety of Symbicort[®] Turbuhaler[®] (budesonide/formoterol; 160/4.5 mcg delivered dose) given either as standard therapy (2 inhal. b.i.d.) or with an adjustable dosing regimen (1, 2 or 4 inhal. b.i.d.) versus Seretide[™] Diskus[™] (salmeterol/fluticasone; 50/250 mcg metered dose) given as standard therapy (1 inhal. b.i.d.) in adult and adolescent asthmatic patients - Study SD-039-0686. London: AstraZeneca Clinical Trials. [Zugriff am 16. Jun. 2006]. Gelesen unter: <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/Article/512577.aspx>.

SAM40040 2004 [56,63]

GlaxoSmithKline. A twenty-four week, randomised, double-dummy, double-blind, parallel group study to compare the rate of asthma exacerbations between SERETIDE DISKUS 50/250mg 1 inhalation bd and formoterol/budesonide Breath-Actuated Dry Powder Inhaler (BADPI) 4.5/160mg 2 inhalations bd in subjects with moderate to severe asthma - Study SAM40040. Brentford: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. [Zugriff am 05. Apr. 2006]. Gelesen unter: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/IV_SAM40040.pdf.

Glaxo Wellcome. A twenty-four week, randomised, double-dummy, double-blind, parallel group study to compare the rate of asthma exacerbations between SERETIDE DISKUS 50/250mg 1 inhalation bd and formoterol/budesonide Breath-Actuated Dry Powder Inhaler (BADPI) 4.5/160mg 2 inhalations bd in subjects with moderate to severe asthma - Study SAM40040, Document Number GM2001/00105/00 [Unveröffentlichtes Material].

SAM40048 2003 [58,64]

GlaxoSmithKline. Randomised, double-blind, parallel group study on the efficacy and tolerability of the salmeterol 50 mcg / fluticasone 250 mcg combination Diskus compared to the formoterol 6 mcg / budesonide 200 mcg combination turbobaler administered twice daily in patients with moderate bronchial asthma - Study SAM40048. Brentford: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. [Zugriff am 05. Apr. 2006]. Gelesen unter: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/IV_SAM40048.pdf.

GlaxoSmithKline. Randomised, double-blind, parallel group study on the efficacy and tolerability of the salmeterol 50 mcg / fluticasone 250 mcg combination Diskus compared to the formoterol 6 mcg / budesonide 200 mcg combination turbobaler administered twice daily in patients with moderate bronchial asthma - Study SAM40048, Document Number AA2003/003/00 [Unveröffentlichtes Material].

9 LITERATUR

1. Konietzko N, Fabel H. Weißbuch Lunge. Stuttgart: Thieme; 2005.
2. Wahn U, Wichmann H. Spezialbericht Allergien. Stuttgart: Metzler-Poeschel; 2000.
3. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Gutachten 2005: Koordination und Qualität im Gesundheitswesen. BT-Dr 15/5670; 09. Juni 2005.
4. Schäfer T. Epidemiology of allergic disease. *Allergy* 1997; 52(Suppl 38): 14-22.
5. Wettengel R. Asthma: medizinische und ökonomische Bedeutung einer Volkskrankheit. Stuttgart: Rupp; 1994.
6. Lange P, Ulrik CS, Vestbo J. Mortality in adults with self-reported asthma. *Lancet* 1996; 347(9011): 1285-1289.
7. National Institutes of Health. Global Initiative for Asthma: Global strategy for asthma management and prevention. Edgewater (NJ): MCR Vision; 2006.
8. Wettengel R. Empfehlungen zur Asthmatherapie bei Kindern und Erwachsenen. *Pneumologie* 1998; 52(11): 591-601.
9. Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Nationale Versorgungsleitlinie Asthma: Langfassung; Version 1.1. Berlin: ÄzQ; 2005.
10. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Asthma bronchiale: Therapieempfehlungen. Köln: AkdÄ; 2001.
11. Keiner N, Handwerk V, Fenske D. Inhalierbare Glucocorticoide und inhalierbare Beta2-Sympathomimetika zur Behandlung des Asthma bronchiale. *Arzneimitteltherapie* 2005; 23(1): 11-17.
12. Mash B, Bheekie A, Jones P. Inhaled versus oral steroids for adults with chronic asthma [Cochrane Review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; Issue 1. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
13. Adams N, Bestall J, Lasserson T, Jones P. Inhaled fluticasone versus inhaled beclomethasone or inhaled budesonide for chronic asthma in adults and children [Cochrane Review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Issue 2. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
14. Sharek P. Beclomethasone for asthma in children: effects on linear growth [Cochrane Review]. *Cochrane Database Syst Rev* 1999; Issue 3. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.

15. Abramson MJ, Walters J, Walters E. Adverse effects of beta-antagonists: are they clinically relevant? *Am J Respir Med* 2003; 2(4): 287-297.
16. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: respiratory tolerance to regular beta2-agonist use in patients with asthma. *Ann Intern Med* 2004; 140(10): 802-813.
17. Pearlman DS, Chervinsky P, LaForce C, Seltzer JM. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma. *N Engl J Med* 1992; 327(20): 1420-1425.
18. Kesten S, Chapman KR, Broder I, Cartier A, Hyland RH. A three-month comparison of twice daily inhaled formoterol versus four times daily inhaled albuterol in the management of stable asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(3 Pt 1): 622-625.
19. Wenzel SE, Lumry W, Manning M. Efficacy, safety, and effects on quality of life of salmeterol versus albuterol in patients with mild to moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80(6): 463-470.
20. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *Br Med J* 2000; 320: 1368-1373.
21. Ni Chroinin M, Greenstone IR, Ducharme F. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults [Cochrane Review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; Issue 4. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
22. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 1997; 337(20): 1405-1411.
23. Greening AP, Ind P, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994; 344(8917): 219-224.
24. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques L. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(5): 1481-1488.
25. Lemanske RF, Jr, Sorkness CA, Mauger EA, Lazarus SC. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(20): 2594-2603.

26. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, Chinchilli VM, Lemanske RF, Jr, Sorkness CA. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(20): 2583-2593.
27. Knobil K, Yancey S, Kral K, Rickard K. Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART): results from an interim analysis. *Chest* 2003; 124(4 Suppl): 335S.
28. AstraZeneca GmbH. Symbicort Turbuhaler: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2003.
29. GlaxoSmithKline GmbH und Co. KG. Viani Diskus und Viani Dosieraerosol: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2005.
30. Schwarz Pharma GmbH. Atmadisc Diskus und atmadisc Dosieraerosol: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2005.
31. Sears MR, Taylor DR, Print CG, Li QQ, Flannery EM. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990; 336(8728): 1391-1396.
32. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001; 357(9263): 1191-1194.
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [Online-Text]. Letztes Update 2005. [Zugriff am 23. Nov. 2006]. Gelesen unter: http://www.iqwig.de/download/VertraulichkeitIQWIG-VFA_19-8-05_final_2.pdf.
34. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Br Med J* 2003; 327(7414): 557-560.
35. AstraZeneca. Efficacy and safety of a fixed combination of budesonide/formoterol Turbuhaler[®] in inhaled steroid-using asthmatic adults - Study SD-039-0349. London: AstraZeneca Clinical Trials. [Zugriff am 05. Okt. 2006]. Gelesen unter: <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/article/512579.aspx>.
36. Zetterström O, Buhl R, Mellem H, Perpiñá M, Hedman J, O'Neill S et al. Improved asthma control with budesonide/formoterol in a single inhaler, compared with budesonide alone. *Eur Respir J* 2001; 18(2): 262-268.
37. AstraZeneca. Safety of a combination of budesonide/formoterol in a single inhaler (Symbicort[®] Turbuhaler[®]) in steroid-using asthmatic adults - Study SD-039-0664. London:

AstraZeneca Clinical Trials. [Zugriff am 16. Jun. 2006]. Gelesen unter: <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/article/512583.aspx>.

38. Rosenhall L, Heinig JH, Lindqvist A, Leegaard J, Stahl E, Bergqvist PB. Budesonide/formoterol (Symbicort) is well tolerated and effective in patients with moderate persistent asthma. *Int J Clin Pract* 2002; 56(6): 427-433.

39. AstraZeneca. Safety of a combination of budesonide/formoterol in a single inhaler (Symbicort[®] Turbuhaler[®]) in steroid-using asthmatic adults - Study SD-039-0664(B). London: AstraZeneca Clinical Trials. [Zugriff am 16. Jun. 2006]. Gelesen unter: <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/article/512584.aspx>.

40. Rosenhall L, Elvstrand A, Tilling B, Vinge I, Jemsby P, Stahl E et al. One-year safety and efficacy of budesonide/formoterol in a single inhaler (Symbicort Turbuhaler) for the treatment of asthma. *Respir Med* 2003; 97(6): 702-708.

41. Rosenhall L, Borg S, Andersson HF, Ericsson K. Budesonide/formoterol in a single inhaler (Symbicort) reduces healthcare costs compared with separate inhalers in the treatment of asthma over 12 months. *Int J Clin Pract* 2003; 57(8): 662-667.

42. AstraZeneca. A randomized, double-dummy, double-blind/open, parallel-group, phase-III, multicentre, 7-month study to assess the efficacy and safety of Symbicort[®] Turbuhaler[®] (budesonide/formoterol; 160/4.5 mcg delivered dose) given either as standard therapy (2 inhal. b.i.d.) or with an adjustable dosing regimen (1, 2 or 4 inhal. b.i.d.) versus Seretide[™] Diskus[™] (salmeterol/fluticasone; 50/250 mcg metered dose) given as standard therapy (1 inhal. b.i.d.) in adult and adolescent asthmatic patients - Study SD-039-0686. London: AstraZeneca Clinical Trials. [Zugriff am 16. Jun. 2006]. Gelesen unter: <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/Article/512577.aspx>.

43. Aalbers R, Backer V, Kava TT, Omenaas ER, Sandstrom T, Jorup C et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(2): 225-240.

44. AstraZeneca. Efficacy and safety of Symbicort[®] (budesonide/ formoterol) 1280/36 mcg daily delivered dose compared to Pulmicort[®] (budesonide) 1600 mcg metered dose and Pulmicort (budesonide) 1600 mcg metered dose plus Oxis[®] (formoterol) 36 mcg delivered dose all delivered via Turbuhaler[®] in steroid-using asthmatic adolescents and adults. A double-blind, double-dummy, randomized, parallel group, phase III, multicentre study - Study SD-039-0689. London: AstraZeneca Clinical Trials. [Zugriff am 05. Okt. 2006]. Gelesen unter: <http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/Article/512589.aspx>.

45. Jenkins C, Kolarikova R, Kuna P, Caillaud D, Sanchis J, Popp W et al. Efficacy and safety of high-dose budesonide/formoterol (Symbicort) compared with budesonide administered either concomitantly with formoterol or alone in patients with persistent symptomatic asthma. *Respirology* 2006; 11(3): 276-286.

46. GlaxoSmithKline. A multicentre randomised, double-blind, double-dummy, parallel group comparison of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/100mcg strength) BID via one DISKUS/ACCUHALER inhaler with salmeterol 50mcg BID via one DISKUS/ACCUHALER inhaler and fluticasone propionate 100mcg BID via a second DISKUS/ACCUHALER inhaler in adolescents and adults with reversible airways obstruction - Study SFCB3017. Brentford: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. [Zugriff am 05. Apr. 2006]. Gelesen unter: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/III_SFCB3017.pdf.

47. Bateman ED, Britton M, Carrillo J, Almeida J, Wixon C. Salmeterol/fluticasone combination inhaler. A new, effective and well tolerated treatment for asthma. *Clin Drug Investig* 1998; 16(3): 193-201.

48. GlaxoSmithKline. A multicentre randomised, double-blind, double-dummy, parallel group six-month comparison of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/250mcg strength) BID via one DISKUS/ACCUHALER inhaler with salmeterol 50mcg BID via one DISKUS/ACCUHALER inhaler and fluticasone propionate 250mcg BID via a second DISKUS/ACCUHALER inhaler in adolescents and adults with reversible airways obstruction - Study SFCB3018. Brentford: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. [Zugriff am 05. Apr. 2006]. Gelesen unter: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/III_SFCB3018.pdf.

49. Chapman KR, Ringdal N, Backer V, Palmqvist M, Saarelainen S, Briggs M. Salmeterol and fluticasone propionate (50/250 mug) administered via combination Diskus inhaler: as effective as when given via separate Diskus inhalers. *Can Respir J* 1999; 6(1): 45-51.

50. GlaxoSmithKline. A multicentre randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group comparison of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/500mcg strength) BD via one DISKUS/Accuhaler inhaler with salmeterol 50mcg BD via one DISKUS/Accuhaler and fluticasone propionate 500mcg BD via another DISKUS/Accuhaler and with fluticasone propionate 500mcg BD via one DISKUS/Accuhaler in adolescents and adults with reversible airways obstruction - Study SFCB3019. Brentford: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. [Zugriff am 04. Apr. 2006]. Gelesen unter: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/III_SFCB3019.pdf.

51. Aubier M, Pieters WR, Schlosser NJJ, Steinmetz KO. Salmeterol/fluticasone propionate (50/500 µg) in combination in a Diskus(TM) inhaler (Seretide(TM)) is effective and safe in the treatment of steroid-dependent asthma. *Respir Med* 1999; 93(12): 876-884.
52. GlaxoSmithKline. A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group, Comparison of the Salmeterol/Fluticasone Propionate Combination Product (50/100mcg strength)BD Via One DISKUS/ACCUHALER Inhaler with Salmeterol 50mcg BD Via One DISKUS/ACCUHALER and Fluticasone Propionate 100mcg BD Via a Second DISKUS/ACCUHALER Inhaler in Children Aged 4-11 Years with Reversible Airways Obstruction - Study SFCB3020. Brentford: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. [Zugriff am 05. Apr. 2006]. Gelesen unter: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/III_SFCB3020.pdf.
53. Van den Berg NJ, Ossip MS, Hederos CA, Anttila H, Ribeiro BL, Davies PI. Salmeterol/fluticasone propionate (50/100 µg) in combination in a Diskus(TM) inhaler (Seretide(TM)) is effective and safe in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30(2): 97-105.
54. GlaxoSmithKline. Uncontrolled asthma in adults: comparison of combination FP/salmeterol (administered via Diskus) with doubling the dosage of inhaled corticosteroid + long acting β₂-mimetic or adding long acting β₂-mimetic to corticosteroid previously inhaled - Study SFCF4001. Brentford: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. [Zugriff am 15. Dez. 2005]. Gelesen unter: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/IV_SFCF4001.pdf.
55. GlaxoSmithKline. A multicentre, randomised, open-label, parallel group comparison of Seretide Accuhaler TM (50/250 or 50/500mcg strength salmeterol/fluticasone propionate) bd with salmeterol 50mcg twice daily via one Accuhaler and either fluticasone propionate 250mcg or 500mcg twice daily via a separate Accuhaler in adults with reversible airways disease - Study SAM30003. Brentford: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. [Zugriff am 15. Dez. 2005]. Gelesen unter: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/III_SAM30003.pdf.
56. GlaxoSmithKline. A twenty-four week, randomised, double-dummy, double-blind, parallel group study to compare the rate of asthma exacerbations between SERETIDE DISKUS 50/250mg 1 inhalation bd and formoterol/budesonide Breath-Actuated Dry Powder Inhaler (BADPI) 4.5/160mg 2 inhalations bd in subjects with moderate to severe asthma - Study SAM40040. Brentford: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. [Zugriff am 05. Apr. 2006]. Gelesen unter: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/IV_SAM40040.pdf.

57. Dahl R, Chuchalin A, Lindberg A, Gor D, Aggarwal S, Jones M. EXCEL: regular maintenance therapy with salmeterol/fluticasone propionate combination (SFC) reduces exacerbations more effectively than with formoterol/budesonide combination (FBC). *Eur Respir J* 2004; 24 (Suppl 48): 309S.
58. GlaxoSmithKline. Randomised, double-blind, parallel group study on the efficacy and tolerability of the salmeterol 50 mcg / fluticasone 250 mcg combination Diskus compared to the formoterol 6 mcg / budesonide 200 mcg combination turbobaler administered twice daily in patients with moderate bronchial asthma - Study SAM40048. Brentford: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. [Zugriff am 05. Apr. 2006]. Gelesen unter: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/IV_SAM40048.pdf.
59. GlaxoSmithKline. Uncontrolled asthma in adults: comparison of combination FP/salmeterol (administered via Diskus) with doubling the dosage of inhaled corticosteroid + long acting β 2-mimetic or adding long acting β 2-mimetic to corticosteroid previously inhaled - Study SFCF4001/SAM30004. Document Number GSKF/RCR/2002/001 [Unveröffentlichtes Material].
60. GlaxoSmithKline. A multicentre, randomised, open-label, parallel group comparison of Seretide Accuhaler TM (50/250 or 50/500mcg strength salmeterol/fluticasone propionate) bd with salmeterol 50mcg twice daily via one Accuhaler and either fluticasone propionate 250mcg or 500mg twice daily via a separate Accuhaler in adults with reversible airways disease - Statistical Study Report for Study SAM30003, Document Number JM2002/00007/00 [Unveröffentlichtes Material].
61. Food and Drug Administration. Medical Officer Review. Division of Pulmonary Drug Products (HDF-570). NDA 21-077. Salmeterol/Fluticasone propionate. Rockville: Food and Drug Administration. [Zugriff am 16. Jun. 2006]. Gelesen unter: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21077_Advair%20Diskus_medr_P1.pdf.
62. Food and Drug Administration. Statistical review. NDA 21-077. Fluticasone and salmeterol combination product. Rockville: Food and Drug Administration. [Zugriff am 16. Jun. 2006]. Gelesen unter: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21077_Advair%20Diskus_statr.pdf.
63. Glaxo Wellcome. A twenty-four week, randomised, double-dummy, double-blind, parallel group study to compare the rate of asthma exacerbations between SERETIDE DISKUS 50/250mg 1 inhalation bd and formoterol/budesonide Breath-Actuated Dry Powder Inhaler (BADPI) 4.5/160mg 2 inhalations bd in subjects with moderate to severe asthma - Study SAM40040, Document Number GM2001/00105/00 [Unveröffentlichtes Material].

64. GlaxoSmithKline. Randomised, double-blind, parallel group study on the efficacy and tolerability of the salmeterol 50 mcg / fluticasone 250 mcg combination Diskus compared to the formoterol 6 mcg / budesonide 200 mcg combination turbobaler administered twice daily in patients with moderate bronchial asthma - Study SAM40048, Document Number AA2003/003/00 [Unveröffentlichtes Material].

65. Glaxo Wellcome. A Multicentre Randomised, double-blind, double-dummy, parallel group comparison of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/100mcg strength) BID via one DISKUS/ACCUHALER inhaler with salmeterol 50mcg BID via one DISKUS/ACCUHALER inhaler and fluticasone propionate 100mcg BID via a second DISKUS/ACCUHALER inhaler in adolescents and adults with reversible airways obstruction - Study SFCB3017, Document Number GM1997/00207/00 [Unveröffentlichtes Material].

66. Glaxo Wellcome. A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Six-month comparison vo the Salmterol/Fluticasone Propionate Combination Product (50/250mcg strength) BD via one DISKUS/ACCUHALER Inhaler with Salmeterol 50 mcg BD via one DISKUS/ACCUHALER Inhaler and Fluticasone Propionate 250mcg BD via a second DISKUSS/ACCUHALER Inhaler in Adolescents and Adults with Reversible Airways Obstruction - Study SFCB3018, Document Number GM1997/00224/00 [Unveröffentlichtes Material].

67. Glaxo Wellcome. A multicentre randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group comparison of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/500mcg strength) BD via one DISKUS/Accuhaler inhaler with salmeterol 50mcg BD via one DISKUS/Accuhaler and fluticasone propionate 500mcg BD via another DISKUS/Accuhaler and with fluticasone propionate 500mcg BD via one DISKUS/Accuhaler in adolescents and adults with reversible airways obstruction - Study SFCB3019, Document Number GM1998/00018/00 [Unveröffentlichtes Material].

68. Glaxo Wellcome. A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group, Comparison of the Salmeterol/Fluticasone Propionate Combination Product (50/100mcg strength)BD Via One DISKUS/ACCUHALER Inhaler with Salmeterol 50mcg BD Via One DISKUS/ACCUHALER and Fluticasone Propionate 100mcg BD Via a Second DISKUS/ACCUHALER Inhaler in Children Aged 4-11 Years with Reversible Airways Obstruction - Study SFCB3020, Document Number GM 1998/00001/00 [Unveröffentlichtes Material].

69. Canonica GW, Castellani P, Cazzola M, Fabbri LM, Fogliani V, Mangrella M et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol in a single inhaler provides effective asthma symptom control at a lower dose than fixed maintenance dosing. *Pulm Pharmacol Ther* 2004; 17(4): 239-247.

70. FitzGerald JM, Sears MR, Boulet LP, Becker AB, McIvor AR, Ernst P et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol reduces asthma exacerbations compared with traditional fixed dosing: a five-month multicentre Canadian study. *Can Respir J* 2003; 10(8): 427-434.
71. Holt S, Ryder-Lewis S, Masoli M, Weatherall M, Beasley R. Fixed and adjustable dose asthma action plans based on combination therapy: a pilot study. *Respirology* 2005; 10(4): 497-503.
72. Leuppi JD, Salzberg M, Meyer L, Bucher SE, Nief M, Brutsche MH et al. An individualized, adjustable maintenance regimen of budesonide/formoterol provides effective asthma symptom control at a lower overall dose than fixed dosing. *Swiss Med Wkly* 2003; 133(21-22): 302-309.
73. Ställberg B, Olsson P, Jorgensen LA, Lindarck N, Ekstrom T. Budesonide/formoterol adjustable maintenance dosing reduces asthma exacerbations versus fixed dosing. *Int J Clin Pract* 2003; 57(8): 656-661.
74. Buhl R, Kardos P, Richter K, Meyer SW, Brüggengjürgen B, Willich SN et al. The effect of adjustable dosing with budesonide/formoterol on health-related quality of life and asthma control compared with fixed dosing. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(8): 1209-1220.
75. Brüggengjürgen B, Selim D, Kardos P, Richter K, Vogelmeier C, Roll S et al. Economic assessment of adjustable maintenance treatment with budesonide/formoterol in a single inhaler versus fixed treatment in asthma. *Pharmacoeconomics* 2005; 23(7): 723-731.
76. Ind PW, Haughney J, Price D, Rosen JP, Kennelly J. Adjustable and fixed dosing with budesonide/ formoterol via a single inhaler in asthma patients: the ASSURE study. *Respir Med* 2004; 98(5): 464-475.
77. Price D, Haughney J, Lloyd A, Hutchinson J, Plumb J. An economic evaluation of adjustable and fixed dosing with budesonide/formoterol via a single inhaler in asthma patients: the ASSURE study. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(10): 1671-1679.
78. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific quality of life questionnaire. *J Clin Epidemiol* 1994; 47(1): 81-87.
79. Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Nationale Versorgungsleitlinie Asthma: Langfassung; Version 1.3. Berlin: ÄZQ; 2006.

80. Nelson HS, Chapman KR, Pyke SD, Johnson M, Pritchard JN. Enhanced synergy between fluticasone propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler versus separate inhalers. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(1): 29-36.
81. Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med* 1989; 8(4): 431-440.
82. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care* 2002; 40(9): 794-811.
83. Mann M, Eliasson O, Patel K, ZuWallack RL. A comparison of the effects of bid and qid dosing on compliance with inhaled flunisolide. *Chest* 1992; 101(2): 496-499.
84. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Clinical trial of low-dose theophylline and montelukast in patients with poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(3): 235-242.
85. Freemantle N, Blonde L, Bolinder B, Gerber RA, Hobbs FD, Martinez L et al. Real-world trials to answer real-world questions. *Pharmacoeconomics* 2005; 23(8): 747-754.
86. Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA* 2003; 290(12): 1624-1632.
87. Godwin M, Ruhland L, Casson I, MacDonald S, Delva D, Birtwhistle R et al. Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity. *BMC Med Res Methodol* 2003; 3: 28.
88. March JS, Silva SG, Compton S, Shapiro M, Califf R, Krishnan R. The case for practical clinical trials in psychiatry. *Am J Psychiatry* 2005; 162(5): 836-846.
89. Godard P, Huas D, Sohier B, Pribil C, Boucot I. Asthma control in general practice: a cross-sectional survey of 16,580 patients. *Presse Med* 2005; 34(19 Pt 1): 1351-1357.
90. Marceau C, Lemiere C, Berbiche D, Perreault S, Blais L. Persistence, adherence, and effectiveness of combination therapy among adult patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(3): 574-581.
91. O'Connor RD, Carranza R, Jr, Stanford RH, Gilmore AS, Ryskina KL, Legorreta AP et al. Asthma-related exacerbations, therapy switching, and therapy discontinuation: A comparison of 3 commonly used controller regimens. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology* 2005; 95(6): 535-540.

92. Stempel DA, Chernicoff HO, Stanford R, Legorreta AP. Improved compliance with fluticasone propionate and salmeterol (FSC) in a single inhaler compared to other controller therapies: P77. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92(1): 144.
93. Stempel DA, Stoloff SW, Carranza Rosenzweig JR, Stanford RH, Ryskina KL, Legorreta AP. Adherence to asthma controller medication regimens. *Respir Med* 2005; 99(10): 1263-1267.
94. Stempel DA, Riedel AA, Carranza Rosenzweig JR. Resource utilization with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies in children with asthma. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(3): 463-470.
95. Ioannidis JP. Contradicted and initially stronger effects in highly cited clinical research. *JAMA* 2005; 294(2): 218-228.
96. Brocklebank D, Wright J, Cates C. Systematic review of clinical effectiveness of pressurised metered dose inhalers versus other hand held inhaler devices for delivering corticosteroids in asthma. *BMJ* 2001; 323(7318): 896-900.
97. Anderson P. Patient preference for and satisfaction with inhaler devices. *European Respiratory Review* 2005; 14(96): 109-116.
98. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines. *Chest* 2005; 127(1): 335-371.
99. Novartis Pharma. Foradil Spray: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2005.
100. GlaxoSmithKline. Serevent Dosier-Aerosol: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2005.
101. AstraZeneca. Oxis Turbohaler: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2004.

ANHANG A: SUCHSTRATEGIE

Primärrecherche, 12.10.2005

1. EMBASE 1980-2005, WEEK 41

#	Search History	Results
1	exp randomized controlled trials/	85548
2	exp random allocation/	14261
3	exp cross-over studies/	12725
4	exp single-blind method/	4587
5	exp double-blind method/	38314
6	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj6 (blind\$ or mask\$)).ti,ab.	38333
7	((random\$ or cross-over or crossover or placebo or controll\$) adj6 (allocat\$ or trial\$ or study or studies or intervention\$ or investigat\$ or experiment\$ or design\$ or method\$ or group\$ or evaluation\$ or test\$)).ti,ab.	173619
8	exp controlled study/	1474692
9	(RCT or CCT or placebo\$).ti,ab.	49310
10	placebo\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	66461
11	((cross adj1 over) or crossover).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	18716
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	1555438
13	exp asthma/	39024
14	asthma\$.ti,ab.	33449
15	bronchospasm\$.ti,ab.	1072
16	bronchoconstrict\$.ti,ab.	2280
17	(bronch\$ adj3 spasm\$).ti,ab.	44
18	(bronch\$ adj3 constr\$).ti,ab.	231
19	exp bronchial spasm/	5318
20	((bronchi\$ or respirator\$) adj3 (hyperreactiv\$ or hypersensitiv\$)).ti,ab.	753
21	exp Respiratory Hypersensitivity/	45457
22	exp Bronchial Hyperreactivity/	4230
23	(airway\$ adj3 obstruct\$).ti,ab.	5079
24	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	57038
25	budesonid\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	5416
26	Budesonide/	5265
27	formoterol\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	1591
28	FORMOTEROL/ or FORMOTEROL FUMARATE/	1473
29	BUDESONIDE PLUS FORMOTEROL/	187
30	25 or 26	5416
31	27 or 28	1591
32	30 and 31	725
33	29 or 32	725
34	symbicort.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	143
35	33 or 34	727

36	fluticason\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	3933
37	Fluticasone Propionate/ or Fluticasone/	3733
38	salmeterol\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	2762
39	SALMETEROL/ or SALMETEROL XINAFOATE/	2547
40	FLUTICASONE PROPIONATE PLUS SALMETEROL/	356
41	36 or 37	3933
42	38 or 39	2762
43	41 and 42	1212
44	40 or 43	1212
45	(viani or atmadisc or seretid\$ or advair\$).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	247
46	44 or 45	1215
47	35 or 46	1522
48	12 and 24 and 47	441
49	((review\$ or search\$) adj10 (literature or medical database\$ or medline or pubmed or embase or cochrane or cinahl or psychlit or healthstar or current content\$ or systemat\$)).ti,ab.	65321
50	exp Review Literature/	5382
51	exp technology assessment, biomedical/	3763
52	hta.ti,ab.	276
53	(health technology adj6 assessment\$).ti,ab.	368
54	(metaanaly\$ or (meta adj analy\$)).ti,ab.	10452
55	exp Meta Analysis/	19832
56	49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55	92216
57	(56 and 24 and 47) not 48	39

2. MEDLINE 1966-2005 PRESENT (einschl. IN-PROCESS + DAILY UPDATE):

#	Search History	Results
1	randomized controlled trial.mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]	9289
2	exp randomized controlled trials/	39295
3	exp random allocation/	53866
4	exp cross-over studies/	16662
5	exp single-blind method/	9309
6	exp double-blind method/	83344
7	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj6 (blind\$ or mask\$)).ti,ab.	82511
8	((random\$ or cross-over or crossover or placebo or controll\$) adj6 (allocat\$ or trial\$ or study or studies or intervention\$ or investigat\$ or experiment\$ or design\$ or method\$ or group\$ or evaluation\$ or test\$)).ti,ab.	307867
9	exp controlled clinical trials/	41849
10	controlled clinical trial.pt.	69465
11	exp clinical trials/	170140
12	clinical trial.pt.	416307
13	(RCT or CCT or placebo\$).ti,ab.	96224
14	placebo\$.mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]	104849
15	((cross adj1 over) or crossover).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]	40132
16	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 13 or 14 or 15	457679
17	exp asthma/	69352
18	asthma\$.ti,ab.	70657
19	bronchospasm\$.ti,ab.	3370
20	bronchoconstrict\$.ti,ab.	6545
21	(bronch\$ adj3 spasm\$).ti,ab.	269
22	(bronch\$ adj3 constr\$).ti,ab.	540
23	exp bronchial spasm/	3636
24	((bronchi\$ or respirator\$) adj3 (hyperreactiv\$ or hypersensitiv\$)).ti,ab.	2222
25	exp Respiratory Hypersensitivity/	85163
26	exp Bronchial Hyperreactivity/	4356
27	(airway\$ adj3 obstruct\$).ti,ab.	12006
28	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27	115165
29	budesonid\$.mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]	2713
30	formoterol\$.mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]	711
31	symbicort\$.mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]	43
32	29 and 30	147
33	31 or 32	150
34	fluticason\$.mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]	1598
35	salmeterol\$.mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]	1230
36	(viani or atmadisc or seretid\$ or advair\$).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]	41
37	34 and 35	273
38	36 or 37	286
39	33 or 38	393
40	16 and 28 and 39	178
41	((review\$ or search\$) adj10 (literature or medical database\$ or medline or pubmed or embase or cochrane or cinahl or psychlit or healthstar or current content\$ or	133494

	systemat\$).ti,ab.	
42	exp Review Literature/	2587
43	exp technology assessment, biomedical/	6277
44	hta.ti,ab.	398
45	(health technology adj6 assessment\$).ti,ab.	486
46	(metaanaly\$ or (meta adj analy\$)).ti,ab.	14666
47	meta-analysis.pt.	11452
48	41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47	153828
49	(48 and 28 and 39) not 40	2

3. Suchstrategie in den Cochrane Datenbanken CENTRAL, CDSR, DARE und HTA
Cochrane Library 2005, Issue 3; 12.10.2005

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor Asthma explode all trees in MeSH products	6308
#2	asthma* in Record Title in all products	10614
#3	asthma* in Abstract in all products	8380
#4	bronchospasm* in Record Title in all products	291
#5	bronchospasm* in Abstract in all products	487
#6	bronchoconstrict* in Record Title in all products	720
#7	bronchoconstrict* in Abstract in all products	1185
#8	(bronch* NEAR (spasm* OR constrict*)) in Record Title in all products	18
#9	(bronch* NEAR (spasm* OR constrict*)) in Abstract in all products	40
#10	MeSH descriptor Bronchial Spasm explode all trees in MeSH products	334
#11	MeSH descriptor Bronchoconstriction explode all trees in MeSH products	423
#12	(bronchi* OR respirator*) NEAR (hyperreactiv* OR hypersensitiv*) in Record Title in all products	133
#13	(bronchi* OR respirator*) NEAR (hyperreactiv* OR hypersensitiv*) in Abstract in all products	255
#14	MeSH descriptor Respiratory Hypersensitivity explode all trees in MeSH products	7922
#15	MeSH descriptor Bronchial Hyperreactivity explode all trees in MeSH products	422
#16	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15)	15888
#17	MeSH descriptor Budesonide, this term only in MeSH products	848
#18	budesonid* in All Fields in all products	1819
#19	formoterol* in All Fields in all products	732
#20	sybicort in All Fields in all products	77
#21	((#17 OR #18) AND #19)	215
#22	(#20 OR #21)	230
#23	fluticason* in All Fields in all products	1455
#24	salmeterol* in All Fields in all products	1092
#25	viani OR atmadisc OR seretid* OR advair* in All Fields in all products	70
#26	(#23 AND #24)	339
#27	(#25 OR #26)	377
#28	(#22 OR #27)	568
#29	(#16 AND #28)	400

Verteilung der Suchergebnisse auf die Unterdatenbanken:

Cochrane Reviews n = 18 (3 Protokolle)

DARE n = 5

CENTRAL n = 363

NHS EED n = 14

HTA n = 0

Nachrecherche 6.7.2006

Die Nachrecherchen wurden unter Verwendung der gleichen Suchterminologie wie die Primärrecherche durchgeführt.

1) Primärstudien

a) Datenbanken: MEDLINE, EMBASE (OVID)

Recherchezeitraum: Medline 28.09.2005 - 06.07.2006, EMBASE 39. Kalenderwoche 2005 - 26. Kalenderwoche 2006

Datum der Recherche: 06.07.2005

Ergebnis (Anzahl der Treffer):

MEDLINE: 30

EMBASE: 89

b) Datenbanken: CENTRAL (The Cochrane Library)

Recherchezeitraum: 2005-2006

Datum der Recherche: 06.07.2005

Ergebnis (Anzahl der Treffer):

CENTRAL: 48

c) Ergebnis (Anzahl der Treffer)

Insgesamt identifiziert: 167

Nach Dublettenentfernung im Ergebnis der Nachrecherche: 151

Davon noch nicht in der Erstrecherche: 111

2) Systematische Reviews

a) Datenbanken: MEDLINE, EMBASE (OVID)

Recherchezeitraum: Medline 28.09.2005 - 06.07.2006, EMBASE 39. Kalenderwoche 2005 - 26. Kalenderwoche 2006

Datum der Recherche: 06.07.2005

Ergebnis (Anzahl der Treffer):

MEDLINE: 0

EMBASE: 13

b) Datenbanken: CDSR, DARE, HTA (The Cochrane Library)

Recherchezeitraum: 2005-2006

Datum der Recherche: 06.07.2005

Ergebnis (Anzahl der Treffer):

CDSR: 11

DARE: 1

HTA: 1

c) Ergebnis (Anzahl der Treffer)

Insgesamt identifiziert: 26

Nach Dublettenentfernung im Ergebnis der Nachrecherche: 26

Davon noch nicht in der Erstrecherche: 24

**ANHANG B-1: LISTE DER IM VOLLTEXT ÜBERPRÜFTEN, ABER
AUSGESCHLOSSENEN PUBLIKATIONEN MIT AUSSCHLUSSGRÜNDEN -
HAUPTFRAGESTELLUNG**

**Ausschluss nach Volltext-Screening im Rahmen der bibliographischen
Literaturrecherche**

Ausschlussgrund: Kontrollintervention nicht gemäß Einschlusskriterien (E3a ,E3b)

1. Martinat Y, Desfougeres JL. [Fixed-dose fluticasone-salmeterol combination: at least effective and better tolerated than open-dose combinations]. Rev Pneumol Clin 2003; 59(3): 139-148.
2. Molitor S, Lieftring E, Trautmann M. Asthmakontrolle mit dem Salmeterol/Fluticason Kombinationsdiskus in hoher und mittlerer Dosis im Vergleich zur Standardtherapie. Pneumologie 2005; 59(3): 167-173.
3. Tonnel AB, Desfougeres JL. [Efficacy and acceptability of the fixed fluticasone + salmeterol combination in the treatment of acute asthma attacks: results of a one-year comparative study]. Rev Pneumol Clin 2004; 60(4): 209-216.
4. Ringdal N, Chuchalin A, Chovan L, Tudoric N, Maggi E, Whitehead PJ et al. Evaluation of different inhaled combination therapies (EDICT): A randomised, double-blind comparison of Seretide (50/250 mug bd Diskus vs. formoterol (12 mug bd) and budesonide (800 mug bd) given concurrently (both via Turbuhaler) in patients with moderate-to-severe asthma. Respir Med 2002; 96(11): 851-861.

Ausschlussgrund: Behandlungsdauer nicht gemäß Einschlusskriterien (< 12 Wochen - E4)

5. GlaxoSmithKline. A randomised, double-blind, double-dummy, cross-over, repeat dose study to compare the effects of SERETIDE DISKUS (salmeterol/fluticasone propionate combination; 50/250mcg) with co-administered salmeterol (50mcg) and fluticasone propionate (250mcg) DISKUS on lung function in Japanese and Caucasian asthmatic subjects. Study SAS10015. Gelesen unter: <http://www.clinicalstudyresults.org>.
6. GlaxoSmithKline. A randomised, double blind, double-dummy, parallel-group, twelve week comparison of salmeterol/fluticasone propionate (Flu) DISKUS/ACCUHALER 50/100mcg bd. with budesonide 200mcg bd. plus formoterol 4.5mcg bd. (both by breath-activated dry powder inhaler [BADPI]) in adult and adolescent asthmatics. Gelesen unter: <http://www.clinicalstudyresults.org>.

7. Palmqvist M, Arvidsson P, Beckman O, Peterson S, Lotvall J. Onset of bronchodilation of budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in single inhalers. *Pulm Pharmacol Ther* 2001; 14(1): 29-34.

Ausschluss nach Volltextscreening im Rahmen der Recherche in Studienregistern

Ausschlussgrund: Kontrollintervention nicht gemäß Einschlusskriterien (E3a ,E3b)

8. GlaxoSmithKline. Uncontrolled asthma in adults: comparison of combination FP/salmeterol (administered via Diskus) with doubling the dosage of inhaled corticosteroid + long acting β 2-mimetic or adding long acting β 2-mimetic to corticosteroid previously inhaled - Study SFCF4001. Brentford: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. [Zugriff am 15. Dez. 2005]. Gelesen unter: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/IV_SFCF4001.pdf.
9. GlaxoSmithKline. A multicentre, randomised , open-label, parallel group comparison of Seretide Accuhaler TM (50/250 or 50/500mcg strength salmeterol/fluticasone propionate) bd with salmeterol 50mcg twice daily via one Accuhaler and either fluticasone propionate 250mcg or 500mcg twice daily via a separate Accuhaler in adults with reversible airways disease - Study SAM30003. Brentford: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. [Zugriff am 15. Dez. 2005]. Gelesen unter: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/III_SAM30003.pdf.

**ANHANG B-2: LISTE DER IM VOLLTEXT ÜBERPRÜFTEN, ABER
AUSGESCHLOSSENEN PUBLIKATIONEN MIT AUSSCHLUSSGRÜNDEN -
NEBENFRAGESTELLUNG**

Ausschlussgrund A1 (Doppelpublikation ohne zusätzliche, verwertbare Informationen)

1. Kardos P, Bruggenjurgen B, Martin A, Meyer-Sabellek W, Richter K, Vogelmeier C et al. [Treatment of bronchial asthma using a new adjustable combination treatment plan: Asthma Control Plan (ATACO)]. [German]. Pneumologie 2001; 55(5):253-257. (Studiendesignpublikation von Buhl et al., 2004)

Ausschlussgrund A3 keine vollständige Publikation

1. FitzGerald JM, Sears MR, Boulet L-P, Becker AB. Erratum: Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol reduces asthma exacerbations compared with traditional fixed dosing: A five month multicentre Canadian study (Canadian Respiratory Journal (2003) vol. 10 (8) (427-434)). Can Respir J 2004; 11(1):20.

ANHANG C: LISTE DER GESCREENTEN SYSTEMATISCHEN ÜBERSICHTEN

Hauptfragestellung:

1. Ram FSF, Picot J, Campbell D, Kelly KD , Manser R, Wood Baker R. Combined corticosteroid and longacting bronchodilator in one inhaler for chronic asthma [Protocol for a Cochrane Review]. Cochrane Database Syst Rev 2000; Issue 4. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
2. Stoloff S, Poinsett-Holmes K, Dorinsky PM. Combination therapy with inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids: a paradigm shift in asthma management. *Pharmacotherapy* 2002; 22(2):212-226.
3. Nelson HS, Chapman KR, Pyke SD, Johnson M, Pritchard JN. Enhanced synergy between fluticasone propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler versus separate inhalers. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(1):29-36.

Nebenfragestellung:

1. Hospenthal MAC, Peters JI. Long-acting beta-2-agonists in the management of asthma exacerbations. *Cur Opin Pul Med* 2005; 11(1):69-73.

**ANHANG D: BISLANG UNVERÖFFENTLICHTE INFORMATIONEN
PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMEN**

D-1: Kurzbeschreibungen bislang unveröffentlichter Studien

D-2: Bislang unveröffentlichte Daten aus veröffentlichten Studien

D-1.1 Kurzbeschreibung der Studie SAM40040

Die Studie SAM40040 [63] war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, double-dummy, parallele Phase IV Studie, in der eine fixe Kombination von Salmeterol und Fluticason (50 µg/250 µg, 1 Inhalation bid) im Kombinations-Diskus mit einer fixen Kombination von Formoterol und Budesonid (4.5 µg/160 µg, 2 Inhalationen bid) im BADPI (Breath-Actuated Dry Powder Inhaler) verglichen wurde. Zusätzlich zum Verum wurde in jedem Behandlungsarm ein Placebo im komplementären Inhalationsgerät verabreicht. In der Studie wurden Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma behandelt (mindestens 2 Episoden von Asthma-Symptomen pro Tag an mindestens 4 von 7 Tagen unter Behandlung mit 1000-2000 µg/Tag BDP-Äquivalent während der Run-in-Phase der Studie).

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf die Rate der Asthma-Exazerbationen über die 24-wöchige Behandlungsphase. Sekundäre Zielparameter waren u. a. der Schweregrad der Asthma-Exazerbationen, die Asthma-Symptome, der Gebrauch von Bedarfsmedikation, die Asthma-Kontrolle, der Ressourcenverbrauch sowie das Auftreten von unerwünschten Ereignissen.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen mittels einer zentralen, automatisierten Telefonrandomisierung (Interactive Voice Response System, IVRS) zugeteilt. Die Randomisierungsliste wurde vor Beginn der Studie in das System eingespeist. Zum Zeitpunkt der Randomisierung und 8 und 16 Wochen danach wurde den Patienten über IVRS eine Packung mit Medikation zugeteilt. Die Testmedikation bestand jeweils aus dem Verum und einem komplementären Placebo-Inhalator und sah in beiden Gruppen identisch aus.

Die Studie bestand aus einer zweiwöchigen Run-in-Phase, in der die Patienten die Medikation, die sie vor der Studie erhalten hatten, fortsetzten, und einer 24-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Eine Woche nach Behandlungsende wurde optional eine telefonische Befragung zu Sicherheitsaspekten durchgeführt. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in-Phase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und am Ende der Run-in-Phase, sowie 4, 8, 16 und 24 Wochen nach Randomisierung statt. Die Patienten dokumentierten Details der Asthma-Exazerbationen, Asthma-Symptome, den Gebrauch von Bedarfsmedikation, unerwünschte Ereignisse und den PEF (Peak Expiratory Flow) in einem Tagebuch. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Einschlusskriterien für die Patienten sowie die Methodik der statistischen Analyse können dem Bericht in der Studienergebnisdatenbank des Herstellers entnommen werden (http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/studylist.asp). Die wichtigsten studienspezifischen Ausschlusskriterien waren: akute Asthma-Exazerbationen (mit Besuch der Notaufnahme/Krankenhausaufenthalt) innerhalb von 4 Wochen vor der Studie, Gebrauch von oralen/parenteralen Kortikosteroiden innerhalb von 4 Wochen vor der Studie, Gebrauch von Depot-Glukokortikosteroiden innerhalb von 12 Wochen vor der Studie. Daten und

Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zu Nutzenbewertung.

D-1.2 Kurzbeschreibung der Studie SAM40048

Die Studie SAM40048 [64] war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, double-dummy, parallele Phase IV Studie, in der eine fixe Kombination von Salmeterol 50 µg und Fluticason 250 µg im Kombinations-Diskus mit einer fixen Kombination von Formoterol 6 µg und Budesonid 200 µg im Kombinations-Turbohaler verglichen wurde. Zusätzlich zum Verum wurde in jedem Behandlungsarm ein Placebo im komplementären Inhalationsgerät verabreicht. Die Medikation wurde jeweils 2-mal täglich eingenommen.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf die Veränderung der FEV₁, dargestellt als % Sollwert, nach 12 Wochen Behandlung gegenüber Studienbeginn. Sekundäre Zielkriterien waren u. a. der Asthma-Symptom-Score (Tag/Nacht), symptomfreie Tage, Tage ohne Gebrauch von Bedarfsmedikation, sowie das Auftreten von Asthma-Exazerbationen und unerwünschten Ereignissen.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer „vorher generierten“ Zufallsreihenfolge zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte in Blöcken (Blocklänge nicht bekannt). Neu in die Studie eingeschlossenen Patienten sollte die jeweils kleinste noch verfügbare Behandlungsnummer zugeteilt werden. Diese Reihenfolge sollte gesondert während des Datenmanagements überprüft werden

Die Studie bestand aus einer zweiwöchigen Run-in-Phase, in der die Patienten die Medikation, die sie vor der Studie erhalten hatten, fortsetzten, und einer 12-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Als Bedarfsmedikation wurde in der Run-in-Phase und in der Behandlungsphase Salbutamol eingesetzt. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in-Phase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und am Ende der Run-in-Phase, sowie nach 4, 8 und 12 Wochen Therapie statt. Die Patienten dokumentierten Asthma-Symptome, den Gebrauch von Bedarfsmedikation und den PEF (Peak Expiratory Flow) in einem Tagebuch. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Ein- und Ausschlusskriterien für die Patienten sowie die Methodik der statistischen Analyse können dem Bericht in der Studienergebnisdatenbank des Herstellers entnommen werden (http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/studylist.asp). Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Anhang D-2: Bislang unveröffentlichte Daten aus veröffentlichten Studien

Tabelle D-2.1: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Verteilung des Prozentanteils symptomfreier Tage während des jeweiligen Zeitraums, Daten aus den Studienberichten

Studie	Prozentsatz symptomfreier Tage	Studienbeginn n (%)		Woche 9-12 n (%)	
		Salmeterol/ Fluticason	Salmeterol+ Fluticason	Salmeterol/ Fluticason	Salmeterol+ Fluticason
Aubier 1999		N = 150	N = 156	N = 150	N = 156
	≤ 25	128 (85 %)	135 (87 %)	73 (49 %)	75 (48 %)
	> 25-50	17 (11 %)	18 (12 %)	11 (7 %)	14 (9 %)
	> 50-75	5 (3 %)	3 (2 %)	10 (7 %)	11 (7 %)
	> 75 - < 100	0	0	26 (17 %)	23 (15 %)
	100	0	0	30 (20 %)	33 (21 %)
$p^a = 0,843$					
Bateman 1998		N = 109	N = 110	N = 109	N = 110
	≤ 25	71 (65 %)	66 (60 %)	32 (29 %)	27 (25 %)
	> 25 - 50	21 (19 %)	27 (25 %)	6 (6 %)	6 (5 %)
	> 50 - 75	15 (14 %)	14 (13 %)	18 (17 %)	19 (17 %)
	> 75 - < 100	1 (1 %)	1 (1 %)	28 (26 %)	21 (19 %)
	100	1 (1 %)	2 (2 %)	25 (23 %)	37 (34 %)
$p^a = 0,446$					
Chapman 1999		N = 169	N = 185	N = 169	N = 185
	≤ 25	161 (95 %)	164 (89 %)	79 (47 %)	99 (54 %)
	> 25 - 50	7 (4 %)	17 (9 %)	20 (12 %)	16 (9 %)
	> 50 - 75	0	3 (2 %)	22 (13 %)	31 (17 %)
	> 75 - < 100	1 (1 %)	1 (1 %)	29 (17 %)	24 (13 %)
	100	0	0	19 (11 %)	15 (8 %)
$p^a = 0,307$					
van den Berg 2000		N = 121	N = 127	N = 121	N = 127
	≤ 25	66 (55 %)	75 (59 %)	32 (26 %)	35 (28 %)
	> 25 - 50	25 (21 %)	28 (22 %)	7 (6 %)	16 (13 %)
	> 50 - 75	23 (19 %)	18 (14 %)	16 (13 %)	16 (13 %)
	> 75 - < 100	3 (2 %)	4 (3 %)	41 (34 %)	36 (28 %)
	100	4 (3 %)	2 (2 %)	25 (21 %)	24 (19 %)
$p^a = 0,473$					
^a p-Wert basiert auf dem van-Elteren-Test, stratifiziert für amalgamierte Zentren					
N = Anzahl der für diese Analyse auswertbaren Patienten					

Tabelle D-2.2: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Verteilung des Prozentanteils symptomfreier **Nächte** während des jeweiligen Zeitraums

Studie	Prozentsatz symptomfreier Nächte	Studienbeginn n (%)		Woche 9-12 n (%)	
		Salmeterol/ Fluticason	Salmeterol+ Fluticason	Salmeterol/ Fluticason	Salmeterol+ Fluticason
Aubier 1999	≤ 25	N = 150 82 (55 %)	N = 155 79 (51 %)	N = 150 49 (33 %)	N = 155 51 (33 %)
	> 25 - 50	26 (17 %)	31 (20 %)	4 (3 %)	12 (8 %)
	> 50 - 75	15 (10 %)	11 (7 %)	15 (10 %)	16 (10 %)
	> 75 - < 100	7 (5 %)	16 (10 %)	32 (21 %)	22 (14 %)
	100	20 (13 %)	18 (12 %)	50 (33 %)	54 (35 %)
$p^a = 0,774$					
Bateman 1998	≤ 25	N = 109 42 (39 %)	N = 110 43 (39 %)	N = 109 18 (17 %)	N = 110 18 (16 %)
	> 25 - 50	31 (28 %)	30 (27 %)	10 (9 %)	5 (5 %)
	> 50 - 75	21 (19 %)	25 (23 %)	17 (16 %)	15 (14 %)
	> 75 - < 100	6 (6 %)	2 (2 %)	26 (24 %)	32 (29 %)
	100	9 (8 %)	10 (9 %)	38 (35 %)	40 (36 %)
$p^a = 0,417$					
Chapman 1999	≤ 25	N = 169 84 (50 %)	N = 185 90 (49 %)	N = 169 49 (29 %)	N = 185 68 (37 %)
	> 25 - 50	27 (16 %)	39 (21 %)	12 (7 %)	15 (8 %)
	> 50 - 75	20 (12 %)	19 (10 %)	17 (10 %)	22 (12 %)
	> 75 - < 100	12 (7 %)	14 (8 %)	36 (21 %)	31 (17 %)
	100	26 (15 %)	23 (12 %)	55 (33 %)	49 (26 %)
$p^a = 0,133$					
Van den Berg 2000	≤ 25	N = 121 35 (29 %)	N = 127 39 (31 %)	N = 121 18 (15 %)	N = 127 23 (18 %)
	> 25 - 50	26 (21 %)	24 (19 %)	4 (3 %)	7 (6 %)
	> 50 - 75	27 (22 %)	31 (24 %)	14 (12 %)	18 (14 %)
	> 75 - < 100	13 (11 %)	15 (12 %)	45 (37 %)	38 (30 %)
	100	20 (17 %)	18 (14 %)	40 (33 %)	41 (32 %)
$p^a = 0,432$					
^a p-Wert basiert auf dem van-Elteren-Test, stratifiziert für amalgamierte Zentren N = Anzahl der für diese Analyse auswertbaren Patienten					

Tabelle D-2.3: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Verteilung des Prozentanteils von **Tagen** ohne Bedarfsmedikation während des jeweiligen Zeitraums, Daten aus den Studienberichten

Studie	Prozentsatz von Tagen ohne Bedarfs-Medikation	Studienbeginn n (%)		Woche 9-12 n (%)	
		Salmeterol/ Fluticason	Salmeterol+ Fluticason	Salmeterol/ Fluticason	Salmeterol+ Fluticason
Aubier 1999	≤ 25	N = 150 114 (76 %)	N = 156 125 (80 %)	N = 150 68 (45 %)	N = 156 59 (38 %)
	> 25 - 50	12 (8 %)	13 (8 %)	5 (3 %)	17 (11 %)
	> 50 - 75	11 (7 %)	9 (6 %)	11 (7 %)	13 (8 %)
	> 75 - < 100	1 (1 %)	2 (1 %)	28 (19 %)	24 (15 %)
	100	12 (8 %)	7 (4 %)	38 (25 %)	43 (28 %)
$p^a = 0,498$					
Bateman 1998	≤ 25	N = 110 59 (54 %)	N = 110 54 (49 %)	N = 110 23 (21 %)	N = 110 18 (16 %)
	> 25 - 50	13 (12 %)	18 (16 %)	7 (6 %)	8 (7 %)
	> 50 - 75	22 (20 %)	16 (15 %)	13 (12 %)	13 (12 %)
	> 75 - < 100	5 (5 %)	10 (9 %)	30 (27 %)	23 (21 %)
	100	11 (10 %)	12 (11 %)	37 (34 %)	48 (44 %)
$p^a = 0,317$					
Chapman 1999	≤ 25	N = 169 124 (73 %)	N = 186 139 (75 %)	N = 169 45 (27 %)	N = 186 62 (33 %)
	> 25 - 50	22 (13 %)	17 (9 %)	16 (9 %)	24 (13 %)
	> 50 - 75	14 (8 %)	9 (5 %)	28 (17 %)	36 (19 %)
	> 75 - < 100	4 (2 %)	8 (4 %)	49 (29 %)	33 (18 %)
	100	5 (3 %)	13 (7 %)	31 (18 %)	31 (17 %)
$p^a = 0,047$					
Van den Berg 2000	≤ 25	N = 121 40 (33 %)	N = 127 42 (33 %)	N = 121 10 (8 %)	N = 127 15 (12 %)
	> 25 - 50	13 (11 %)	21 (17 %)	8 (7 %)	5 (4 %)
	> 50 - 75	24 (20 %)	19 (15 %)	12 (10 %)	15 (12 %)
	> 75 - < 100	13 (11 %)	13 (10 %)	43 (36 %)	42 (33 %)
	100	31 (26 %)	32 (25 %)	48 (40 %)	50 (39 %)
$p^a = 0,470$					
^a p-Wert basiert auf dem van-Elteren-Test, stratifiziert für amalgamierte Zentren N = Anzahl der für diese Analyse auswertbaren Patienten					

Tabelle D-2.4: Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason, Verteilung des Prozentanteils von **Nächten** ohne Bedarfsmedikation während des jeweiligen Zeitraums, Daten aus den Studienberichten

Studie	Prozentsatz von Nächten ohne Bedarfs-Medikation	Studienbeginn n (%)		Woche 9-12 n (%)	
		Salmeterol/ Fluticason	Salmeterol+ Fluticason	Salmeterol/ Fluticason	Salmeterol+ Fluticason
Aubier 1999	≤ 25	N = 150 57 (38 %)	N = 155 67 (43 %)	N = 150 31 (21 %)	N = 155 38 (25 %)
	> 25 - 50	19 (13 %)	16 (10 %)	8 (5 %)	7 (5 %)
	> 50 - 75	20 (13 %)	16 (10 %)	10 (7 %)	18 (12 %)
	> 75 - < 100	8 (5 %)	12 (8 %)	36 (24 %)	26 (17 %)
	100	46 (31 %)	44 (28 %)	65 (43 %)	66 (43 %)
$p^a = 0,420$					
Bateman 1998	≤ 25	N = 110 35 (32 %)	N = 109 24 (22 %)	N = 110 13 (12 %)	N = 110 8 (7 %)
	> 25 - 50	14 (13 %)	20 (18 %)	6 (5 %)	7 (6 %)
	> 50 - 75	22 (20 %)	24 (22 %)	12 (11 %)	12 (11 %)
	> 75 - < 100	19 (17 %)	9 (8 %)	26 (24 %)	28 (25 %)
	100	20 (18 %)	32 (29 %)	53 (48 %)	55 (50 %)
$p^a = 0,826$					
Chapman 1999	≤ 25	N = 169 50 (30 %)	N = 186 53 (28 %)	N = 169 16 (9 %)	N = 186 34 (18 %)
	> 25 - 50	18 (11 %)	36 (19 %)	14 (8 %)	14 (8 %)
	> 50 - 75	20 (12 %)	30 (16 %)	16 (9 %)	28 (15 %)
	> 75 - < 100	24 (14 %)	18 (10 %)	39 (23 %)	45 (24 %)
	100	57 (34 %)	49 (26 %)	84 (50 %)	65 (35 %)
$p^a = 0,002$					
Van den Berg 2000	≤ 25	N = 120 14 (12 %)	N = 126 16 (13 %)	N = 121 5 (4 %)	N = 126 9 (7 %)
	> 25 - 50	18 (15 %)	9 (7 %)	0	4 (3 %)
	> 50 - 75	20 (17 %)	18 (14 %)	7 (6 %)	5 (4 %)
	> 75 - < 100	11 (9 %)	17 (13 %)	37 (31 %)	33 (26 %)
	100	57 (48 %)	66 (52 %)	72 (60 %)	75 (60 %)
$p^a = 0,849$					
^a p-Wert basiert auf dem van-Elteren-Test, stratifiziert für amalgamierte Zentren N = Anzahl der für diese Analyse auswertbaren Patienten					

**ANHANG E: NEBENFRAGESTELLUNG: LISTE DER EINGESCHLOSSENEN
STUDIEN**

Aalbers 2004 (Arm 2 und 3) [43]

Aalbers R, Backer V, Kava TT, Omenaas ER, Sandstrom T, Jorup C et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(2): 225-240.

Buhl 2004 [74,75]

Buhl R, Kardos P, Richter K, Meyer SW, Brüggjenjürgen B, Willich SN et al. The effect of adjustable dosing with budesonide/formoterol on health-related quality of life and asthma control compared with fixed dosing. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(8): 1209-1220.

Brüggjenjürgen B, Selim D, Kardos P, Richter K, Vogelmeier C, Roll S et al. Economic assessment of adjustable maintenance treatment with budesonide/formoterol in a single inhaler versus fixed treatment in asthma. *Pharmacoeconomics* 2005; 23(7): 723-731.

Canonica 2004 [69]

Canonica GW, Castellani P, Cazzola M, Fabbri LM, Fogliani V, Mangrella M et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol in a single inhaler provides effective asthma symptom control at a lower dose than fixed maintenance dosing. *Pulm Pharmacol Ther* 2004; 17(4): 239-247.

FitzGerald 2003 [70]

FitzGerald JM, Sears MR, Boulet LP, Becker AB, McIvor AR, Ernst P et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol reduces asthma exacerbations compared with traditional fixed dosing: a five-month multicentre Canadian study. *Can Respir J* 2003; 10(8): 427-434.

Holt 2005 [71]

Holt S, Ryder-Lewis S, Masoli M, Weatherall M, Beasley R. Fixed and adjustable dose asthma action plans based on combination therapy: a pilot study. *Respirology* 2005; 10(4): 497-503.

Ind 2004 [76,77]

Ind PW, Haughney J, Price D, Rosen JP, Kennelly J. Adjustable and fixed dosing with budesonide/ formoterol via a single inhaler in asthma patients: the ASSURE study. *Respir Med* 2004; 98(5): 464-475.

Price D, Haughney J, Lloyd A, Hutchinson J, Plumb J. An economic evaluation of adjustable and fixed dosing with budesonide/formoterol via a single inhaler in asthma patients: the ASSURE study. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(10): 1671-1679.

Leuppi 2003 [72]

Leuppi JD, Salzberg M, Meyer L, Bucher SE, Nief M, Brutsche MH et al. An individualized, adjustable maintenance regimen of budesonide/formoterol provides effective asthma symptom control at a lower overall dose than fixed dosing. *Swiss Med Wkly* 2003; 133(21-22): 302-309.

Ställberg 2003 [73]

Ställberg B, Olsson P, Jorgensen LA, Lindarck N, Ekstrom T. Budesonide/formoterol adjustable maintenance dosing reduces asthma exacerbations versus fixed dosing. *Int J Clin Pract* 2003; 57(8): 656-661.

**ANHANG F: NEBENFRAGESTELLUNG:
FORMOTEROL/BUDESONID FD VS. FORMOTEROL/BUDESONID AD**

F-1 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

F-1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Studiendesign

Zur Untersuchung dieses Vergleichs standen 10 Publikationen aus 8 Studien zur Verfügung, die Erwachsene (Buhl 2001 + Brüggjenjürgen 2004, Ind 2004 + Price 2004), Jugendliche und Erwachsene (Aalbers 2004, Fitzgerald 2003, Holt 2005, Leuppi 2003, Ställberg 2003) bzw. alle Altersgruppen (Canonica 2004) untersucht hatten. Nur die von Aalbers 2004 publizierte Studie war als doppelblinde (double dummy) Untersuchung angelegt. Alle Studien waren multizentrische Parallelgruppenvergleiche. Alle Studien testeten den Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. In den 8 untersuchten Studien aus diesem Bereich wurden insgesamt 9874 Patienten aus insgesamt 1887 überwiegend europäischen Zentren sowie Kanada und wahrscheinlich Neuseeland eingeschlossen. Die deutlich größten Studien waren die von Canonica 2004 (N = 2358), Ställberg 2003 (N = 1034) und Ind 2004/Price 2004 (N = 1553). Die Einschlussphase betrug 10-14 Tage bei Aalbers 2004 und ansonsten 4 Wochen bzw. 1 Monat. Die Beobachtungsdauer betrug 1 Monat bei Aalbers 2004, wobei sich daran eine offene Phase von 6 Monaten anschloss, 6 Wochen bei Ställberg 2003, 5 Monate bei Fitzgerald 2003 und ansonsten 12 Wochen. Die primären Zielgrößen waren in den Studien unterschiedlich, fokussierten aber um patientenorientierte Endpunkte wie Exazerbationen, Anteil von Therapieansprechern und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Als weitere Zielgrößen wurden, allerdings nicht einheitlich, der Verbrauch von Studien- und Bedarfsmedikation, symptomorientierte Endpunkte und unerwünschte Ereignisse berichtet.

Tabelle F.1: Eingeschlossene Studien Form/Bud AD versus Form/Bud AD

Prüfmedikament Studienpopulation Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort, Zentren und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien in den Studien^a
<i>Kinder, Jugendliche und Erwachsene</i>					
Canonica 2004	RCT, offen, parallel, multizentrisch	Run-in: 4 W Behandlung: 12 W Follow-up: -	Gesamtzahl: 2358 1187 (Form/Bud AD) 1171 (Form/Bud FD)	Ort: Italien Zentren: 154 Zeitraum: unklar	Primäre Zielgrößen: Häufigkeit von Exazerbationen, Veränderungen des Asthma-Schweregrades Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (symptomfreie Tage, nächtliches Erwachen, Gebrauch von Bedarfsmedikation); unerwünschte Ereignisse; FEV ₁
<i>Jugendliche und Erwachsene</i>					
Aalbers 2004 (Arm 1 und 2)	RCT, doppelblind, double- dummy, parallel, multizentrisch mit angeschlosse- ner offener Phase	Run-in: 10-14 Tage Double-blind- Phase: 1 M offen Phase: 6 M Follow-up: -	Gesamtzahl: 434 ^b 219 (Form/Bud AD) 215 (Form/Bud FD)	Ort: Dänemark, Finnland, Deutschland, Norwegen, Schweden, Niederlande Zentren: 93 Zeitraum: 10.10.2001- 21.12.2002	Primäre Zielgröße: Zusammengesetzte Zielgröße WCAW (Well Controlled Asthma Week) Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (Symptom-Score, Gebrauch von Bedarfsmedikation) Exazerbationen; unerwünschte Ereignisse; FEV ₁

(Fortsetzung)

Tabelle F.1 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien Form/Bud AD versus Form/Bud AD

Prüfmedikament Studienpopulation Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort, Zentren und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien in den Studien^a
Jugendliche und Erwachsene					
Fitzgerald 2003	RCT, offen, parallel, multizentrisch	Run-in: 1 M Behandlung: 5 M Follow-up: -	Gesamtzahl: 995 499 (Form/Bud AD) 496 (Form/Bud FD)	Ort: Kanada Zentren: 95 Zeitraum: unklar	Primäre Zielgröße: Häufigkeit von Exazerbationen Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (Asthma-Schweregrad, Gebrauch von Bedarfsmedikation, nächtliches Erwachen); Häufigkeit von schweren Exazerbationen; ungeplante Arztkontakte; unerwünschte Ereignisse
Holt 2005	RCT, offen, parallel, multizentrisch	Run-in: 2 W Behandlung: 12 W Follow-up: -	Gesamtzahl: 76 33 (Form/Bud AD) 43 (Form/Bud FD)	Ort: Neuseeland (?) Zentren: 3 Zeitraum: unklar	Primäre Zielgröße: Anteil episodischer Tage Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (Symptom-Score; Gebrauch von Bedarfsmedikation, nächtliches Erwachen); Häufigkeit von schweren Exazerbationen

(Fortsetzung)

Tabelle F.1 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien Form/Bud AD versus Form/Bud AD

Prüfmedikament Studienpopulation Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort, Zentren und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien in den Studien^a
Jugendliche und Erwachsene					
Leuppi 2003	RCT, offen, parallel, multizentrisch	Run-in: 4 W Behandlung: 12 W Follow-up: -	Gesamtzahl: 142 77 (Form/Bud AD) 65 (Form/Bud FD)	Ort: Schweiz Zentren: 32 Zeitraum: unklar	Primäre Zielgrößen: Anzahl Therapieansprecher, Anteil Therapieversager (definiert über Asthma-Schweregrade, inkl. Exazerbationen). Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (nächtliches Erwachen, Gebrauch von Bedarfsmedikation); unerwünschte Ereignisse; gesundheitsbezogenen Lebensqualität (MiniAQLQ); FEV ₁
Ställberg 2003	RCT, offen, parallel, multizentrisch	Run-in: 1 M Behandlung: 6 M Follow-up: -	Gesamtzahl: 1034 517 (Form/Bud AD) 517 (Form/Bud FD)	Ort: Schweden Zentren: 94 Zeitraum: unklar	Primäre Zielgröße: Anteil von Patienten mit ≥ 1 Exazerbation. Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (nächtliches Erwachen, Gebrauch von Bedarfsmedikation); unerwünschte Ereignisse: Studienabbruch wegen UE

(Fortsetzung)

Tabelle F.1 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien Form/Bud AD versus Form/Bud AD

Prüfmedikament Studienpopulation Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort, Zentren und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien in den Studien^a
Erwachsene					
Buhl 2001, Brüggengürgen 2004 ^c	RCT, offen, parallel, multizentrisch	Run-in: 4 W Behandlung: 12 W Follow-up: -	Gesamtzahl: 3297 1679 (Form/Bud AD) 1618 (Form/Bud FD)	Ort: Deutschland Zentren: 1051 Zeitraum: unklar	Primäre Zielgrößen: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Gesamt-AQLQ- Score) Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (Symptom-Score, nächtliches Erwachen, Gebrauch von Bedarfsmedikation); Exazerbationen; Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen (aus Brüggengürgen 2004); Lebensqualität (Veränderungen der Symptom-Domänen des AQLQ; gesundheitsbezogene Lebensqualität physisch und mental (SF-36)); unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle F.1 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien Form/Bud AD versus Form/Bud AD

Prüfmedikament Studienpopulation Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort, Zentren und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien in den Studien^a
Erwachsene					
Ind 2004 Price 2004 ^d	RCT, offen, parallel, multizentrisch	Run-in: 4 W Behandlung: 12 W Follow-up: -	Gesamtzahl: 1553 782 (Form/Bud AD) 771 (Form/Bud FD)	Ort: Großbritannien Zentren: 365 Zeitraum: unklar	Primäre Zielgrößen: Anzahl Therapieansprecher, Anteil Therapieversager (definiert über Asthma-Schweregrade, inkl. Exazerbationen). Weitere Zielgrößen: Asthma-Symptome (Symptom-Score, asthmafremde Tage, nächtliches Erwachen; Gebrauch von Bedarfsmedikation); unerwünschte Ereignisse; gesundheitsbezogene Lebensqualität (MiniAQLQ)
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller, Angaben zu SAM40040 und SAM40048 stammen vollständig aus Studienberichten der Hersteller					
a: primäre Zielkriterien sowie Zielkriterien, die den im Berichtsplan spezifizierten Therapiezielen zuzuordnen sind					
b: Es existiert eine weitere Gruppe mit Salm/Flu Behandlung					
c: ökonomische Analyse der Daten von Buhl 2001					
d: ökonomische Analyse der Daten von Ind 2004					
AD: Symptom-adaptierte Dosierung; Bud: Budesonid; FD: feste Dosierung; FEV ₁ : Einsekundenkapazität; Form: Formoterol; Flu: Fluticasonpropionat; PEFR: Peak Expiratory Flow Rate; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; Salm: Salmeterol; W: Woche, M: Monat					

Antiasthmatische Therapie in den Studien

In den 8 Studien aus diesem Bereich schwankte die fixierte Dosierung für Formoterol/Budesonid zwischen 4,5/80 µg und 6/200 µg jeweils 2 Inhalationen bid. In der Hälfte der Studien (Canonica 2004, Fitzgerald 2003, Stallberg 2003 und Ind 2003/Price 2004) waren in Abhängigkeit von der Dosierung der ICS-Vorbehandlung auch zwei fixierte Dosierschemata der Prüfmedikation möglich. In diesen Studien erfolgte auch im AD Arm der Studie eine Voreinteilung in unterschiedliche Ausgangsdosierungen, die von 4,5/80 µg 1 Inhalation bid bis zu 6/200 µg 4 Inhalationen bid reichte. Die Anpassung der Dosis im AD Arm wurde jeweils in einem Managementplan festgelegt. Kriterien für eine Dosisanpassung waren in allen Studien der Gebrauch von Bedarfsmedikation und nächtliches Erwachen wegen Asthma-Symptomen. In 5 Studien war zusätzlich der PEF ein Kriterium für die Dosisadaptation (Buhl 2005, Fitzgerald 2003, Holt 2005, Leuppi 2003, Ställberg 2003). Eine Dosisreduktion war in allen Studien angezeigt, wenn kein nächtliches Erwachen wegen Asthma-Symptomen auftrat oder wenn in der vorausgegangenen Woche an weniger an 3 bzw. 2 Tagen Bedarfsmedikation genommen wurde. Entsprechend wurde eine Dosissteigerung angeraten bei Auftreten nächtlicher Symptome, bei einem erhöhten Gebrauch der Bedarfsmedikation oder einem Abfall des PEF unter 80 % bzw. 85 % des Ausgangswertes.

Die Vorbehandlung in allen Studien bestand aus ICS in unterschiedlichen Dosierungen und, soweit angegeben, über 1 bis 6 Monate. Interne Steroide als Vorbehandlung schlossen 4 Studien aus (Canonica 2004, Ställberg 2003, Buhl 2005, Ind 2003). Weitere antiasthmatische Therapien schlossen aus Fitzgerald 2003, Ställberg 2003, Buhl 2004 und Ind 2003. LABAs wurden ebenfalls von Holt 2005 nicht gestattet. In der Einschlussphase wurden bei Aalbers 2004 und Holt 2005 die ICS-Dosierung und die Bedarfsmedikation beibehalten. In allen anderen Studien wurde in dieser Phase bereits auf eine Medikation mit Formoterol/Budesonid umgestellt. Letztere wurde mit 4,5/160 µg 2 Inhalationen bid bei Buhl 2004 und Leuppi 2003 dosiert. In den anderen Studien (Canonica 2004, Fitzgerald 2003, Ställberg 2003, Ind 2003) wurde Formoterol/Budesonid in Abhängigkeit von der vorherigen ICS-Dosierung in zwei Dosierungsschemata gegeben. Für die Studien Canonica 2004, Ställberg 2003 und Ind 2003 waren dies 4,5 µg Formoterol und 80 bzw. 160 µg Budesonid 2 Inhalationen bid. Bei Fitzgerald 2003 lagen die Schemata mit 6 µg Formoterol und 100 bzw. 200 µg Budesonid 2 Inhalationen bid höher. Bei Canonica war die weitere zugelassene Bedarfsmedikation nicht spezifiziert. Ansonsten war Terbutalin (Leuppi 2003, Buhl 2005, Ind 2003) bzw. Terbutalin und Salbutamol zugelassen (Aalbers 2004, Fitzgerald 2003, Holt 2005, Ställberg 2003). Bei Aalbers 2004 waren einige weitere Asthma-Medikamente ausgeschlossen. Holt 2005, Ställberg 2003 und Buhl 2005 hatten Regelungen zur oralen Steroid-Gabe unter Exazerbationen.

Tabelle F.2: Antiasthmatische Behandlung in den Studien, Nebenfragestellung

Prüfpräparate Studie	Gruppe 1 AD	Gruppe 2 FD	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antiasthmatische Behandlung
Formoterol/Budesonid FD versus Formoterol/Budesonid AD					
Kinder, Jugendliche und Erwachsene					
Canonica 2004	Kinder, Erwachsene mit ICS-Dosis < 800 µg/Tag vor Studienbeginn: Formoterol /Budesonid (4,5/80 µg) 2 Inhalationen bid Erwachsenen mit ICS Dosis ≥ 800 µg/Tag vor Studienbeginn: Formoterol/ Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid Anpassung der Dosis nach „Management Plan“	Kinder, Erwachsene mit ICS-Dosis < 800 µg/Tag vor Studienbeginn: Formoterol/Budesonid (4,5/80 µg) 2 Inhalationen bid Erwachsenen mit ICS-Dosis ≥ 800 µg/Tag vor Studienbeginn: Formoterol /Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid Dosis unverändert während Studiendauer	ICS ≥ 400 µg/Tag Budesonid-Äquivalent. Beliebige andere Asthma-Medikation, außer oralen Steroiden	Kinder, Erwachsene mit ICS-Dosis < 800 µg/Tag vor Studienbeginn: Formoterol/ Budesonid (4,5/80 µg) 2 Inhalationen bid Erwachsenen mit ICS-Dosis ≥ 800 µg/Tag vor Studienbeginn: Formoterol/ Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid Alle anderen Asthma-Medikamente absetzen	Bedarfsmedikation nicht spezifiziert

(Fortsetzung)

Tabelle F.2 (Fortsetzung): Antiasthmatische Behandlung in den Studien, Nebenfragestellung

Prüfpräparate Studie	Gruppe 1 AD	Gruppe 2 FD	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antiasthmatische Behandlung
Formoterol/Budesonid FD versus Formoterol/Budesonid AD					
Jugendliche und Erwachsene					
Aalbers 2004 Arm 1 + 2	<p><i>Doppelblinde Phase:</i> Inhaler 1: Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid Inhaler 2: Placebo, 2 Inhalationen bid <i>Offene Phase:</i> Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 1, 2 oder 4 Inhalationen bid, angepasst nach „Management Plan“</p>	<p><i>Doppelblinde Phase:</i> Inhaler 1: Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid Inhaler 2: Placebo, 2 Inhalationen bid <i>Offene Phase:</i> Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid Dosis unverändert während Studiendauer</p>	<p>ICS über ≥ 3 Monate vor Studienbeginn; im letzten Monat vor Studienbeginn in konstanter Dosis zwischen 500-1200 µg (Budesonid-Äquivalent) mit oder ohne LABA oder anderer zusätzlicher Behandlung</p>	<p>ICS-Dosis weiter + Bedarfsmedikation</p>	<p>Bedarfsmedikation: Salbutamol oder Terbutalin</p>

(Fortsetzung)

Tabelle F.2 (Fortsetzung): Antiasthmatische Behandlung in den Studien, Nebenfragestellung

Prüfpräparate Studie	Gruppe 1 AD	Gruppe 2 FD	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antiasthmatische Behandlung
Formoterol/Budesonid FD versus Formoterol/Budesonid AD					
Jugendliche und Erwachsene					
Fitzgerald 2003	Patienten mit 250-400 µg ICS vor der Studie: Form/Bud (6/100 µg, metered dose inhaler) 1, 2 oder 4 Inhalationen bid. Patienten mit 500-1000 µg ICS vor der Studie: Form/Bud (6/200 µg, metered dose inhaler) 1, 2 oder 4 Inhalationen bid. Anpassung der Dosis nach „Management-Plan“	Patienten mit 250-400 µg ICS vor der Studie: Formoterol/Budesonid (6/100 µg, metered dose inhaler) 2 Inhalationen bid. Patienten mit 500-1000 µg ICS vor der Studie: Formoterol/Budesonid (6/200 µg, metered dose inhaler) 2 Inhalationen bid. Dosis unverändert während Studiendauer	ICS über ≥ 6 Monate vor Studienbeginn; im letzten Monat vor Studienbeginn in konstanter Dosis zwischen 250-1000 µg (Budesonid-Äquivalent). <u>Kein</u> „recent use“ von: inhalierten Cromonen, Leukotrien-Modifikatoren, parenteralen Beta-2-Rezeptoragonisten, β-Blockern, Xanthinen, inhalierten Cholinergika	Patienten mit 250-400 µg ICS vor der Studie: Formoterol/Budesonid (6/100µg, metered dose inhaler) 2 Inhalationen bid. Patienten mit 500-1000 µg ICS vor der Studie: Formoterol/Budesonid (6/200 µg, metered dose inhaler) 2 Inhalationen bid	Bedarfsmedikation: Salbutamol oder Terbutalin
Holt 2005	Formoterol/Budesonid (6/200 µg) 1, 2 oder 4 Inhalationen bid. Anpassung der Dosis nach „Management-Plan“	Formoterol/Budesonid (6/200 µg) 2 Inhalationen bid Dosis unverändert während Studiendauer	≥ 1000 µg Chlorofluorocarbonbeclomethason-Diproprionat (CFC-BDP) oder Äquivalent, ICS in konstanter Dosis 4 Wochen vor Studienbeginn. <u>Keine</u> Einnahme von langwirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten	ICS-Dosis weiter + Bedarfsmedikation	Bedarfsmedikation: Salbutamol oder Terbutalin 30-40 mg Prednison oral/Tag/7 Tage zur Überbrückung einer Exazerbation, unter ärztlicher Aufsicht

(Fortsetzung)

Tabelle F.2 (Fortsetzung): Antiasthmatische Behandlung in den Studien, Nebenfragestellung

Prüfpräparate Studie	Gruppe 1 AD	Gruppe 2 FD	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antiasthmatische Behandlung
Formoterol/Budesonid FD versus Formoterol/Budesonid AD					
Jugendliche und Erwachsene					
Leuppi 2003	Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 1, 2 oder 4 Inhalationen bid Anpassung der Dosis nach „Management-Plan“	Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid	≥ 600µg Budesonid-Äquivalent + fakultativ langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten Dosis unverändert während Studiendauer	Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid	Bedarfsmedikation: Terbutalin
Ställberg 2003	Patienten mit 400 - ≤ 500 µg ICS vor der Studie: Formoterol/Budesonid (4,5/80 µg) 1, 2 oder 4 Inhalationen bid. Patienten mit > 500 - ≤ 000 µg ICS vor der Studie: Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 1, 2 oder 4 Inhalationen bid Anpassung der Dosis nach „Management-Plan“	Patienten mit 400 - ≤ 500 µg ICS vor der Studie: Formoterol/Budesonid (4,5/80µg) 2 Inhalationen bid. Patienten mit > 500 - ≤ 1000 µg ICS vor der Studie: Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid. Dosis unverändert während Studiendauer	ICS über ≥ 6 Monate vor Studienbeginn; im letzten Monat vor Studienbeginn in konstanter Dosis zwischen 400-1000µg + fakultativ langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten oder SABA 30 Tage vor Studienbeginn: keine Glukokortikosteroide, außer ICS; Leukotrien-Antagonisten, inhaliertes Natriumcromoglicat, orale Beta-2-Rezeptoragonisten, Xanthine, inhalierte Anticholinergika	Patienten mit 400 - ≤ 500 µg ICS vor der Studie: Formoterol/Budesonid (4,5/80 µg) 2 Inhalationen bid. Patienten mit > 500 - ≤ 1000 µg ICS vor der Studie: Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid	Bedarfsmedikation: Salbutamol oder Terbutalin. Während der Studie nur Studienmedikation und Medikamente zur Intervention bei Exazerbationen zugelassen („at the discretion of the investigator“)

(Fortsetzung)

Tabelle F.2 (Fortsetzung): Antiasthmatische Behandlung in den Studien, Nebenfragestellung

Prüfpräparate Studie	Gruppe 1 AD	Gruppe 2 FD	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antiasthmatische Behandlung
Formoterol/Budesonid FD versus Formoterol/Budesonid AD					
Erwachsene					
Buhl 2004 Brüggengürgen 2005	Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 1, 2 oder 4 Inhalationen bid Anpassung der Dosis nach „Management-Plan“	Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid Dosis unverändert während Studiendauer	ICS ≤ 1000 µg/Tag für ≥ 30 Tage vor Studienbeginn. <u>Keine:</u> oralen Steroide, Beta-2-Rezeptoragonisten, Xanthine, inhalierte Anticholinergika („during prespecified periods before enrolment“)	Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid	Bedarfsmedikation: Terbutalin. Patienten, die orale Steroide zur Exazerbationsbehandlung brauchen, werden aus den „Efficacy-Analysen“ ausgeschlossen
Ind 2003 Price 2004	Patienten mit 400 - < 800 µg ICS vor der Studie: Formoterol/Budesonid (4,5/80 µg) 1, 2 oder 4 Inhalationen bid Patienten mit 800 - ≤ 1600 µg ICS vor der Studie: Studie: Formoterol /Budesonid (4,5/160 µg) 1, 2 oder 4 Inhalationen bid Anpassung der Dosis nach „Management-Plan“	Patienten mit 400 - < 800 µg ICS vor der Studie: Formoterol/Budesonid (4,5/80 µg) 2 Inhalationen bid Patienten mit 800-≤1600µg ICS vor der Studie: Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid Dosis unverändert während Studiendauer	ICS zwischen ≥ 400-1600 µg/Tag (Budesonid) bzw. 2000 µg/Tag (BDP, Fluticason) für mindest. 4 Wochen vor Studienbeginn + fakultativ langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten. <u>Keine</u> laufende β-Blocker-, Vernebelungs-, oder orale Steroid-Behandlung. Keine oralen Steroide an mehr als 10 Tagen in den letzten 3 Monaten vor Studienbeginn	Patienten mit 400 - < 800 µg ICS vor der Studie: Formoterol/Budesonid (4,5/80 µg) 2 Inhalationen bid Patienten mit 800 - ≤ 1600 µg ICS vor der Studie: Studie: Formoterol/Budesonid (4,5/160 µg) 2 Inhalationen bid	Bedarfsmedikation: Terbutalin
AD: symptom-adaptierte Dosierung; bid: zweimal tägliche Gabe; FD: feste Dosierung; ICS: inhalatives Glukokortikosteroid; QVAR: Beclometason dipropionat HFA					

Studienpopulationen

Auch wenn die Studie von Canonica 2004 grundsätzlich Kinder mit eingeschlossen hat, lag das Altersmittel der Patienten mit 48 bzw. 46 Jahren im Bereich der übrigen Studien, die Patienten mit einem Altersmittel zwischen 37 und 49 Jahren einschlossen. Auch in diesen Studien überwog mit Ausnahme der Studie von Holt 2005 und dem Form/Bud-FD-Arm in der Leuppi-2003-Studie der Anteil der Frauen. Sofern angegeben, lag der Ausgangswert des FEV₁ in allen Studien deutlich über 75 % des Sollwertes und erreichte rund 93 % in der Studie von Fitzgerald 2003 und rund 95 % in der Studie von Ställberg 2003. Nach eigenen Abschätzungen betrug der Anteil der Studienabbrecher 14 bzw. 30 % in der Studie von Holt 2005 und 13 bzw. 12 % in der Studie von Canonica 2004. Eine Abbruchquote von unter 1 % wies die Untersuchung von Ind 2003 auf, und in den übrigen Studien schwankte diese Quote zwischen 5 und 14 %.

Tabelle F.3: Charakterisierung der Studienpopulationen, Nebenfragestellung

Prüfpräparat Studienpopulation Studie	N^a	Alter [Jahre]^b	Geschlecht m/w [%]	FEV₁ zu Studienbeginn [% Sollwert]^c	Dauer der Erkrankung [Jahre]^b	Studien- abbrecher N (%)
Formoterol/Budesonid FD versus Formoterol/Budesonid AD						
Kinder, Jugendliche und Erwachsene						
Canonica 2004						
Form/Bud AD	1187	42,6 (17,0) ^d	48,4/51,6	2,6 (0,9) ^d	11,2 (11,1) ^d	n. g.
Form/Bud FD	1171	42,7 (16,9) ^d	46,1/53,9	2,6 (0,9) ^d	10,6 (10,7) ^d	
Jugendliche und Erwachsene						
Aalbers 2004 (Arm 1 und 2)						
Form/Bud AD	219	47 (12-76)	43/57	84 (47-142)	13 (0-73)	27 (12)
Form/Bud FD	215	46 (13-85)	45/55	84 (45-156)	12 (1-60)	31 (14)
Fitzgerald 2003						
Form/Bud AD	499	41 (12-85)	41/59	93 (66-198) ^e	n. g.	53 (11)
Form/Bud FD	496	43 (12-96)	38/62	93 (52-173) ^e	n. g.	59 (12)
Holt 2005						
Form/Bud AD	33	45,4 (14,5) ^d	n. g. (49 %	n. g.	n. g.	unklar
Form/Bud FD	43	40,1 (12,3) ^d	w in Gesamt- gruppe)	n. g.	n. g.	

(Fortsetzung)

Tabelle F.3 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulationen, Nebenfragestellung

Prüfpräparat Studienpopulation Studie	N ^a	Alter [Jahre] ^b	Geschlecht m/w [%]	FEV ₁ zu Studienbeginn [% Sollwert] ^c	Dauer der Erkrankung [Jahre] ^b	Studien- abbrecher N (%)
Jugendliche und Erwachsene						
Leuppi 2003						
Form/Bud AD	78	45 (13-74)	41/59	78,4 (17,1) ^{d, f}	n. g.	10 (13)
Form/Bud FD	64	48 (12-78)	59/41	80,3 (19,4) ^{d, f}	n. g.	6 (9)
Ställberg 2003						
Form/Bud AD	517	44 (12-83)	39/61	95,8 (15,2) ^{d, e}	n. g.	31 (6)
Form/Bud FD	517	44 (12-83)	41/59	95,4 (14,5) ^{d, e}	n. g.	26 (5)
Erwachsene						
Buhl 2004 Buhl 2005						
Form/Bud AD	1679	37 (16-87)	43/57	n. g.	n. g.	133 (8)
Form/Bud FD	1618	38 (17-78)	44/56	n. g.	n. g.	127 (8)
Ind 2004 Price 2004						
Form/Bud AD	782	49 (18-87)	38/62	n. g.	16.3 (0-71).	2 % ^g
Form/Bud FD	771	48 (18-81)	41/59	n. g.	16 (0-66).	3 % ^g
a: Zahl der randomisierten Patienten b: Mittelwert (Spannweite), gegebenenfalls gerundet, bzw. Zahl der Patienten in den genannten Kategorien c: Mittelwert (Spannweite) bzw. Mittelwert (Standardfehler) d: Mittelwert (Standardabweichung) e: „after bronchodilatator“ f: bezieht sich auf auswertbare Patienten, nicht auf die randomisierten g: Studienabbruch wegen Therapieversagens AD: Symptom-adaptierte Dosierung; Bud: Budesonid; FD: feste Dosierung; FEV ₁ : Einsekundenkapazität; Form: Formoterol; Flu: Fluticasonpropionat; m: männlich; N: Zahl der randomisierten Patienten; Salm: Salmeterol; w: weiblich; n. g.: nicht berichtet						

F.1.2 Studien- und Publikationsqualität

Die Studie von Aalbers 2004 wurde für die Fragestellung Formoterol/Budesonid FD versus Formoterol/Budesonid AD als mit leichten Mängeln behaftet eingestuft. Dabei ist zu beachten, dass die Verblindung nur für die erste Studienphase zutraf und dass die Fallzahlplanung sich nicht auf den Aspekt des Vergleichs von AD mit FD bezog. Alle anderen Studien wurden als grob mangelhaft eingestuft. In der Mehrzahl der Fälle war diese Bewertung u.a. auf ein unklares Concealment bei offenem Studiendesign zurückzuführen. Darüber hinaus waren bei Buhl 2004 die Randomisierungsmethodik sowie die Abbruchgründe für die Studienabbrecher nicht ausreichend beschrieben und die

Fallzahlplanung unvollständig. Bei Canonica 2004 fand die Randomisierung vor dem Run-in statt, der Umgang mit fehlenden Werten blieb unklar. In der Studie von Fitzgerald 2003 trat neben dem unklaren Concealment eine unvollständige Fallzahlkalkulation und eine unklare Bezugspopulation für die Ergebnisse auf. In der Studie von Holt 2005 wurde die geplante Fallzahl nicht erreicht. Außerdem waren die Patienten der FD-Gruppe signifikant und relevant schwerer krank. Eine ITT-Analyse wurde nicht durchgeführt. In der Studie von Leuppi 2003 waren das Randomisierungsverfahren und Concealment nicht ausreichend beschrieben. Eine Fallzahlplanung wurde nicht berichtet. Auch die Zahl der randomisierten Probanden wurde nicht angegeben, so dass auch über die Zahl und Gründe von Studienabbrechern nichts bekannt war. Unklar blieb entsprechend auch die Anwendung des ITT-Prinzips. Bei Ställberg 2003 und Ind 2003 waren die Beschreibung der Auswertungspopulation und der Umgang mit fehlenden Werten ebenfalls mangelhaft.

Tabelle F.4: Studien- und Publikationsqualität, Nebenfragestellung

Prüfmedikament Studienpopulation Studie	Randomisierung/ Concealment adäquat	Verblindung ^a	Fallzahlplanung ^b	Studienab- brecher genannt/ Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Relevante Daten- inkonsistenz innerhalb der Publikation	Studien- und Publikations- qualität ^c
Formoterol/Budesonid FD versus Formoterol/Budesonid AD							
Kinder, Jugendliche und Erwachsene							
Canonica 2004	unklar/unklar	offene Studie	unvollständig	nein/nein ^d	nein ^e	nein	grobe Mängel ^f
Jugendliche und Erwachsene							
Aalbers 2004	ja/ja	ja ^g	n. g. ^h	ja/teilweise	unklar	nein	leichte Mängel
Fitzgerald 2003	ja/unklar	offene Studie	unvollständig ⁱ	ja/teilweise	unklar ^j	nein	grobe Mängel ^k
Holt 2005	ja/ja	offene Studie	adäquat	unklar/teilweise	nein	nein	grobe Mängel ^l
Leuppi 2003	unklar/unklar	offene Studie	n. g.	ja/ja	nein ^m	nein	grobe Mängel ⁿ
Ställberg 2003	unklar/unklar	offene Studie	adäquat	ja/teilweise	unklar	nein	grobe Mängel ^f
Erwachsene							
Buhl 2004 Brüggenjürgen 2004	unklar/unklar	offene Studie	unvollständig	ja/unzureichend	ja	nein	grobe Mängel ^o

(Fortsetzung)

Tabelle F.4 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität, Nebenfragestellung

Prüfmedikament Studienpopulation Studie	Randomisierung/Concealment adäquat	Verblindung ^a	Fallzahlplanung ^b	Studienabbrucher genannt/Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Relevante Daten innerhalb der Publikation	Studien- und Publikationsqualität ^c
Erwachsene							
Ind 2003 Price 2004	unklar/unklar	offene Studie	adäquat	ja/nein	unklar ^p	nein	grobe Mängel ^f
<p>a: Verblindung von Patient, Prüfarzt und Datenerhebung b: Fallzahlplanung inadäquat, wenn fehlende oder unzureichende Angaben c: Definition: <i>keine Mängel</i>: diese Kategorie beinhaltet auch kleine, d. h. unwesentliche Mängel; <i>leichte Mängel</i>: aufgrund der Mängel ist die Gesamtaussage <u>nicht</u> in Frage zu stellen; <i>grobe Mängel</i>: aufgrund der Mängel ist die Gesamtaussage in Frage zu stellen d: Randomisierung fand vor dem Run-in statt; Drop-Outs während Run-in-Phase (teilweise mit Angabe von Gründen) berichtet; Raten in Studienarmen vergleichbar. Für die randomisierte Phase keine Informationen zu Drop-Outs gegeben e: Auswertung bezieht sich auf „Efficacy Population“ = Patienten, die nach Run-in-Phase mit der Studienmedikation begonnen hatten; Umgang mit fehlenden Werten unklar f: unklares Concealment bei offenem Design, Auswertungspopulation unklar g: nur für Double-blind-Phase zutreffend h: für den Vergleich AD vs. FD keine Fallzahlplanung vorgenommen i: Annahmen beschrieben, Fallzahl nicht angegeben j: Bezugspopulation für Auswertungen unklar k: unklares Concealment bei offenem Design, unvollständige Fallzahlkalkulation, unklare Bezugspopulation für Ergebnisse l: geplante Fallzahl verfehlt; Probanden in FD-Gruppe signifikant und relevant schwerer krank. Keine ITT-Analyse - aber Defizite der Studie von den Autoren in der Diskussion adäquat gewürdigt m: keine ITT-Analyse versucht n: unklare Randomisierung/Concealment, fehlende Fallzahlkalkulation, keine ITT-Analyse o: unklares Concealment bei offenem Design p: Anteil < 1 % in beiden Studienarmen: Probanden, die nach der Randomisierung keine Dosis Studienmedikation erhalten hatten. Alle übrigen gehen in Efficacy-Analyse ein. Umgang mit fehlenden Werten unklar AD: Symptom-adaptierte Dosierung; FD: feste Dosierung; ITT: Intention-to-treat</p>							

F-2 Ergebnisse zu Therapiezielen

Für den Vergleich Formoterol/Budesonid AD vs. Formoterol/Budesonid FD wurde als einziges Therapieziel die Häufigkeit von Exazerbationen betrachtet. Auch hier wurden „Exazerbationen“ in den Studien unterschiedlich operationalisiert (s. Tabelle E.5). Tabelle E-6 zeigt die Ergebnisse zu den Exazerbationen.

Tabelle F.5: Definition Asthma-Exazerbationen

Studie	Operationalisierung „Exazerbation“
Canonica 2004	Asthma-assoziierte schwerwiegende unerwünschte Wirkung und/oder Hospitalisation/Notaufnahmebehandlung und/oder Behandlung mit oralen Steroiden für ≥ 5 Tage wegen Verschlechterung des Asthmas und/oder Abbruch der Studie wegen fehlender Wirksamkeit und/oder Notwendigkeit zur Änderung der Asthma-Medikation (mit Ausnahme der Dosisanpassung im AD-Arm)
Aalbers 2004	Hospitalisation oder Notaufnahmebehandlung, Behandlung mit oralen Steroiden für mindestens 3 Tage; <u>bei</u> Behandlung mit oralen Steroiden an mehr als 10 aufeinander folgenden Tagen wird ab Tag 11 eine zweite Exazerbation gezählt
Fitzgerald 2003	Bedarf an zusätzlicher inhalativer oder oraler Steroid-Medikation und/oder Notaufnahmebehandlung wegen Asthma und/oder Asthma-assoziierte schwere unerwünschte Wirkung und/oder Studienabbruch wegen Notwendigkeit zusätzlicher Asthma-Medikation
Holt 2005	Schwere Exazerbationen: Notwendigkeit einer Behandlung mit oralen Steroiden
Leuppi 2003	Exazerbation bezeichnet als „episode of treatment failure“ und definiert als: Asthma-assoziierte schwere unerwünschte Wirkung und/oder Notfallbehandlung und/oder Behandlung mit oralen Steroiden an mindestens 5 aufeinander folgenden Tagen und/oder Studienabbruch wegen Notwendigkeit zur Umstellung der Asthma-Medikation wegen mangelnder Wirksamkeit
Ställberg 2003	Bedarf an oraler Steroidmedikation und/oder Behandlung in einer Notfallabteilung und/oder Asthma-assoziierte schwere unerwünschte Wirkung und/oder Studienabbruch wegen Notwendigkeit zur Umstellung der Asthma-Medikation
Buhl 2004	Schwere Exazerbationen: Notwendigkeit einer Behandlung mit oralen Steroiden und/oder morgendliche PEFR unter 60 % des Ausgangswertes
Ind 2004	Notwendigkeit einer Behandlung mit Nicht-Studienmedikation (außer: orale Steroide für weniger als 5 Tage)

Tabelle F.6: Formoterol/Budesonid AD vs. Formoterol/Budesonid FD, Exazerbationen

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis	
<i>KINDER, JUGENDLICHE UND ERWACHSENE</i>			
Canonica 2004 Form/Bud AD (N = 1187) Form/Bud FD (N = 1171) 12 W	Exazerbationsraten	Form/Bud AD	Patienten mit Exazerbationen n (%)
		Form/Bud FD	
			4,8 % 4,6 %
	<i>Gruppenunterschied</i>		n. s.
<i>JUGENDLICHE UND ERWACHSENE</i>			
Aalbers 2004 (Arm 2 und 3) Form/Bud AD (N = 219) Form/Bud FD (N = 215) 7 M	Exazerbationen	Form/Bud AD	35 (2,4 %)
		Form/Bud FD	50 (3,6 %)
	Exazerbationsrate pro Monat	Form/Bud AD	0,024
		Form/Bud FD	0,036
	<i>Gruppenunterschied für die Exazerbationsrate</i>		Relative Risikoreduktion zugunsten von Form/Bud AD: 32 % (95 %-KI -4,8; 55,9), n. s.
Fitzgerald 2003 Form/Bud AD (N = 499) Form/Bud FD (N = 496) 5 M	Exazerbationsraten	Form/Bud AD	Patienten mit Exazerbationen n (%)
		Form/Bud FD	
			20 (4,0 %) 44 (8,9 %)
	<i>Gruppenunterschied</i>		Relative Risikoreduktion zugunsten von Form/Bud AD: 55 %; CMH Odds Ratio: 0,43 (95 %-KI 0,25; 0,75)
Holt 2005 Form/Bud AD (N = 33) Form/Bud FD (N = 43) 12 W	Exazerbationsraten	Form/Bud AD	Patienten mit Exazerbationen n (%)
		Form/Bud FD	
			0 (0 %) 2 (5 %)
	<i>Gruppenunterschied</i>		Unterschied nicht auf Signifikanz getestet

(Fortsetzung)

Tabelle F.6 (Fortsetzung): Formoterol/Budesonid AD vs. Formoterol/Budesonid FD, Exazerbationen

Studie, Fallzahl (N), Beobachtungsdauer	Zielgröße	Ergebnis	
ERWACHSENE			
Leuppi 2003 Form/Bud AD (N = 69) Form/Bud FD (N = 58) 12 W	Exazerbationsraten	Form/Bud AD	Patienten mit Exazerbationen n (%)
		Form/Bud FD	12 (17,4 %)
		Form/Bud AD	14 (24,1 %)
		Form/Bud FD	
	<i>Gruppenunterschied</i>		p = 0,35
Ställberg 2003 Form/Bud AD (N = 517) Form/Bud FD (N = 517) 6 M	Exazerbationsraten	Form/Bud AD	Patienten mit Exazerbationen n (%)
		Form/Bud FD	n. b. (6,2 %)
		Form/Bud AD	n. b. (9,5 %)
		Form/Bud FD	
	<i>Gruppenunterschied</i>		Odds Ratio zugunsten Bud/Form AD: 0,63 (95 %-KI 0,4-1,0); p = 0,049
ERWACHSENE			
Buhl 2004 Form/Bud AD (N = 1679) Form/Bud FD (N = 1618) 12 W	Exazerbationsraten	Form/Bud AD	Patienten mit Exazerbationen n (%)
		Form/Bud FD	6 (0,4 %)
		Form/Bud AD	7 (0,4 %)
		Form/Bud FD	
	<i>Gruppenunterschied</i>		n. g.
Ind 2004 Price 2004 Form/Bud AD (N = 771) Form/Bud FD (N = 782) 12 W	Exazerbationsraten	Form/Bud AD	Patienten mit Exazerbationen n (%)
		Form/Bud FD	<i>Ergebnisse aus ungenauer Abbildung nicht abzulesen!</i>
		Form/Bud AD	
		Form/Bud FD	
	<i>Gruppenunterschied</i>		n. g.
AD: Symptom-adaptierte Dosierung; Bud: Budesonid; FD: feste Dosierung; Form: Formoterol; KI: Konfidenzintervall; M: Monate; N: randomisierte Patienten, n. g.: nicht genannt; W: Wochen			

Die Darstellung der Definitionen von Exazerbationen in den einzelnen Studien macht deutlich, dass die Ergebnisse nicht direkt miteinander vergleichbar sind. Nicht alle Unterschiede wurden auf Signifikanz getestet. Sofern allerdings Unterschiede erkennbar wurden, war der Studienarm mit der adjustierbaren Dosierung im Sinne einer geringeren

Exazerbationsrate überlegen. In 2 Studien ergab sich diesbezüglich auch ein signifikanter Unterschied (Fitzgerald 2003, Ställberg 2003). Diese Ergebnisse werden als Hinweis darauf gewertet, dass klinisch bedeutsame Effekte durch eine Dosisanpassung zu erreichen sind. Dies bedeutet aber auch, dass ein Vergleich einer fixierten Dosierung einer Substanzgruppenkombination mit einer adjustierbaren Dosierung einer anderen Substanzgruppenkombination nicht sinnvoll durchzuführen ist, da bei den Effekten nicht mehr zu trennen ist, ob sie auf das Dosierungsschema oder die Testsubstanzen zurückzuführen sind.

ANHANG G: ÜBERSICHT ÜBER DIE MIT DEN STELLUNGNAHMEN EINGEREICHTEN BEOBACHTUNGSSTUDIEN

Studie	Gründe für die Begrenzung der Aussagekraft der Studien
<p>Godard et al. Presse Méd 2005; 34: 1351</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Querschnittserhebung (cross sectional survey) der Asthmakontrolle bei Patienten (retrospektive Selbsteinschätzung) und behandelnden Ärzten (retrospektive Fremdeinschätzung) sowie der Interventionen und Risikofaktoren • keine Confounderkontrolle dokumentiert • Erhebung der Adhärenz mit einem Fragebogen • neben den in der Stellungnahme genannten Faktoren, die die Asthmakontrolle beeinflussen (Gebrauch der Fixkombination und Compliance) ergab die Untersuchung (multivariate Analyse) ebenfalls eine Assoziation zwischen Asthmakontrolle und Raucherstatus, Body Mass Index, Alter, Zahl der verwendeten Medikamente, Asthmaschweregrad und Geschlecht • der in der Stellungnahme von AstraZeneca zitierte Vorteil der Fixkombination aus dieser Analyse bestand im Vergleich zur ICS Monotherapie, nicht im Vergleich zur freien Kombination von ICS und LABA
<p>Marceau et al. J Allergy Clin Immunol 2006; 118(3): 574-581</p>	<ul style="list-style-type: none"> • gematchte retrospektive Kohortenstudie zur Therapieadhärenz von Patienten mit fixer vs. freier ICS/LABA Kombination • potenzielle Confounder genannt und Confounderkontrolle dokumentiert (Adjustierung der Effektschätzer für obvious biases) • Studie bildet sowohl Adhärenz der Patienten als auch Verordnungsverhalten der Ärzte ab • Patientencharakteristika: Patienten, die neu mit einer freien Kombination von ICS und LABA beginnen, scheinen zu Behandlungsbeginn trotz des angesetzten matchings schwereres Asthma zu haben als Patienten, die neu mit der fixen Kombination beginnen (höhere ICS Dosis, häufiger beim Facharzt, mehr Besuche der Notaufnahme, mehr Hospitalisierungen im Jahr vor Therapiebeginn) • Verteilung weiterer möglicher Confounder aufgrund fehlender Randomisierung unklar • Nachbeobachtung: 53 % der Patienten unter fixer Kombination bzw. 68 % der Patienten unter freier Kombination konnten 1 Jahr beobachtet werden; Gründe für diesen Unterschied in der Nachbeobachtung sind unklar • signifikant höhere Exazerbationsraten in der Kohorte „freie Kombination“ als unter fixer Kombination während der Behandlungsphase, aber auch während der 6 Monate nach Abbruch der Behandlung; unklar, ob das ein anhaltender Behandlungseffekt oder Ausdruck des

Studie	Gründe für die Begrenzung der Aussagekraft der Studien
	<p>schwereren Asthmas in dieser Kohorte ist</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exazerbationsraten in beiden Kohorten unter Behandlung mit ICS/LABA höher als nach Beendigung/Abbruch der Kombinationsbehandlung; ggf. Hinweis darauf, dass diese Patienten keine Dauertherapie mit ICS/LABA Kombinationen benötigen, sondern dass hier die zeitlich begrenzte Behandlung in einer Periode mit erhöhter Asthmasymptomatik abgebildet wird; in dem Fall ist eine Beendigung der Therapie nicht als mangelnde Adhärenz einzustufen • Versorgungsdaten aus dem kanadischen Gesundheitssystem; Übertragbarkeit auf Deutschland unklar (insbesondere hinsichtlich des Verordnungsverhaltens und aufgrund der Erstattungsmodalitäten)
<p>O'Connor et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2005; 95(6):535-540</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospektive Kohortenstudie (Verordnungsdaten dreier privater Krankenversicherungen) • Confounderkontrolle der Patientencharakteristika über multivariate Regression • Studie bildet sowohl Adhärenz der Patienten als auch Verordnungsverhalten der Ärzte ab • in der Kohorte, die die freie Kombination erhalten hat, wurden im Jahr vor Beobachtungsbeginn statistisch signifikant mehr orale Kortikosteroide verordnet als in der Kohorte, die die fixe Kombination erhalten hat; ggf. Hinweis auf schweres Asthma in der Kohorte der freien Kombination • Verteilung weiterer möglicher Confounder aufgrund fehlender Randomisierung unklar • Einschlusskriterium: Dauermedikations-naive Patienten (kein Gebrauch von ICS, LABA, Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten in den 12 Monaten vor Einschluss); unklar, ob für die Mehrzahl dieser Patienten die Kombinationsbehandlung indiziert war • höhere Zuzahlung der Patienten zur freien als zur fixen Kombination notwendig; Einfluss auf die Adhärenz der Patienten unklar • Versorgungsdaten aus dem US-amerikanischen Gesundheitssystem; Übertragbarkeit auf Deutschland unklar (insbesondere hinsichtlich des Verordnungsverhaltens und aufgrund der Erstattungsmodalitäten)

Studie	Gründe für die Begrenzung der Aussagekraft der Studien
<p>Stempel et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 92(1): 144</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Posterpublikation, Methodik und Charakteristika der Kohorten können nicht bewertet werden
<p>Stempel et al. Respir Med 2005; 99: 1263-1267</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospektive Kohortenstudie (administrative Daten unterschiedlicher Kostenträger) • Confounderkontrolle dokumentiert: Ausschluss von Patienten mit Verordnungen höchstmöglicher Stärken für fixe Kombination und Kortikosteroid Monotherapie, Confounderkontrolle für Baselineparameter und Präindex Outcomes (obvious bias); allerdings: keine direkte Ableitung des klinischen Status über administrative Daten möglich. • Studie bildet sowohl Adhärenz der Patienten als auch Verordnungsverhalten der Ärzte ab • Patientencharakteristika: nur begrenzte Daten zur Beurteilung des Asthmaschweregrads in den Kohorten (keine Angaben zur Verordnung oraler Kortikosteroide oder zu Besuchen der Notaufnahme etc. für die Zeit vor Einschluss); in der Kohorte mit fixer Kombination vor Einschluss statistisch signifikant mehr Lungenfunktionsmessungen als in der Kohorte mit freier Kombination • Verteilung weiterer möglicher Confounder aufgrund fehlender Randomisierung unklar • keine Daten zu patientenrelevanten Therapieergebnissen • Versorgungsdaten aus dem US-amerikanischen Gesundheitssystem; Übertragbarkeit auf Deutschland unklar (insbesondere hinsichtlich des Verordnungsverhaltens und aufgrund der Erstattungsmodalitäten)
<p>Stempel et al. Curr Med Res Opin 2006; 22: 463-470</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospektive Kohortenstudie (Administrative Daten einer MCO) • Confounderkontrolle dokumentiert: Alter, Geschlecht, Asthmamedikation vor Einnahme der fixen Kombination und Ereignisse, Facharzt, Region und Baselinegesamtkosten • Studie bildet sowohl Adhärenz der Patienten (Kinder und Jugendliche) als auch Verordnungsverhalten der Ärzte ab • Vergleich der fixen Kombination von Fluticason/Salmeterol mit der freien Kombination eines beliebigen ICS und Salmeterol;

Studie	Gründe für die Begrenzung der Aussagekraft der Studien
	<p>Vergleichbarkeit der Dosierungen in den Kohorten unklar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterium: Dauermedikations-naive Patienten (kein Gebrauch von ICS, LABA, Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten, Cromonen, Theophyllin in den 6 Monaten vor Einschluss); unklar, ob für die Mehrzahl dieser Patienten die Kombinationsbehandlung indiziert war • Patientencharakteristika: Patienten, die neu mit einer freien Kombination von ICS und LABA beginnen, verwenden vor Behandlungsbeginn statistisch signifikant weniger kurzwirksame Beta-2-Mimetika und orale Kortikosteroide als Patienten, die neu mit der fixen Kombination beginnen; gleichzeitig ist die mittlere Zahl der Krankenhauseinweisungen wegen Asthmas in den 6 Monaten vor Beginn der Kombinationsbehandlung in der Kohorte, die die freie Kombination erhält, höher als in der Kohorte mit fixer Kombination, die Vergleichbarkeit des Asthmaschweregrads in den Kohorten ist daher unklar • Verteilung weiterer möglicher Confounder aufgrund fehlender Randomisierung unklar • Versorgungsdaten aus dem US-amerikanischen Gesundheitssystem; Übertragbarkeit auf Deutschland unklar (insbesondere hinsichtlich des Verordnungsverhaltens und aufgrund der Erstattungsmodalitäten)

ANHANG H: DARLEGUNG POTENZIELLER INTERESSENKONFLIKTE DER EXTERNEN SACHVERSTÄNDIGEN UND DER STELLUNGNEHMENDEN

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der Stellungnehmenden bzw. der Teilnehmer an der wissenschaftlichen Erörterung zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter <http://www.iqwig.de> abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige, Berichterstellung

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Dr. Carmen Bartel	nein							
Dr. Cathleen Borowski	nein							
Tatjana Burkhardt-Hammer	nein							
Dr. Dagmar Lühmann	nein							
Prof. Dr. Torsten Schäfer	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Externe Sachverständige, externes Review

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
PD Dr. Bernd Richter	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Prof. Dr. Dieter Köhler	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Organisationen

Name	Institution / Firma	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Dr. Harald Mittfessel	Ärztgruppe Lungenfunktionsdiagnostik	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frank Tapella	Ärztgruppe Lungenfunktionsdiagnostik	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Henning Anders	AstraZeneca	ja	nein						
Dr. Dirk Holler	AstraZeneca	ja	nein						
Dr. Kai Richter	AstraZeneca	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Mark Fladrich	AstraZeneca	ja	nein						
Prof. Dr. M. Höcker	AstraZeneca	ja	nein						
Dr. Eckhard Laake	BV der Pneumologen Sachsen	Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte liegt nicht vor							
Dr. Hoheisel	BV der Pneumologen Sachsen	Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte liegt nicht vor							

Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Organisationen (fortgesetzt)

Name	Institution / Firma	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Tanja Meier	BfArM	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Dr. Ulrike Poller	BfArM	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Prof. Dr. Reinhard Kurth	BfArM	Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte liegt nicht vor							
Dr. Andreas Hellmann	Bundesverband der Pneumologen	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Dr. med. Peter Kardos	Deutsche Atemwegliga	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Prof. Dr. Heinrich Worth	Deutsche Atemwegliga	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Prof. Dr. Ralf Wettengel	Deutsche Atemwegliga	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Andrea Wallrafen	Dt. Allergie- und Asthmabund	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Ingrid Voigtmann	Dt. Allergie- und Asthmabund	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Dr. Marion Trautmann	GlaxoSmithKline	ja	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Dr. Dr. Norbert Banik	GlaxoSmithKline	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	nein
Uwe Lützelberger	GlaxoSmithKline	ja	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Prof. Dr. Thorsten Strohmeyer	GlaxoSmithKline	ja	ja	nein	nein	ja	ja	ja	nein
Dr. Stefan Seyfried	Novartis	ja	nein						
Dr. T. Kerscher	Novartis	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Organisationen (fortgesetzt)

Name	Institution / Firma	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Dr. Monika Baier	Novartis	ja	nein						
Dr. Dieter Götte	Novartis	ja	nein						
Dr. Helmut Berck	Patientenliga Atemwegserkrankungen e. V.	nein							
Dr. Olaf Behmer	Schwarz Pharma	ja	ja	ja	nein	nein	ja	ja	nein
Dr. H.J. Häck	Schwarz Pharma	ja	ja	ja	nein	nein	ja	ja	nein
Dr. Steffen Wahler	VFA	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	nein
Dr. T. Heinen-Kammerer	VFA	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Stellungnahmen von Einzelpersonen

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Prof. Dr. Dr. Christian Dierks	nein	ja	ja	nein	nein	ja	ja	nein
Dr. med. H.-Peter Dirks	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Dr. med A. Korupp	Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte liegt nicht vor							
Dr. Bernhard Kremer	Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte liegt nicht vor							
Dr. Klaus Kröpelin	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Dr. Gerhard Scheuch	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Prof. Dr. Michael Schmidt	Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte liegt nicht vor							
Prof. Dr. J.C. Virchow	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 8 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma¹ abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut² finanziell profitieren könnte?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt³ beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren - auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?⁴

Frage 4: Haben Sie und/oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z.B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

¹ Mit solchen „Personen, Institutionen, oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z.B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

² Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und/oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

³ „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z.B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

⁴ Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 7: Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 8: Gibt es andere bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?

**ANHANG I: WISSENSCHAFTLICHE ERÖRTERUNG – TEILNEHMERLISTE,
TAGESORDNUNG UND PROTOKOLL**

Teilnehmerliste

**Wissenschaftliche Erörterung zum Vorbericht A05-13
„Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-
Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale“
am 06.03.2007 im IQWiG
10 – 14 Uhr**

Moderation: Prof. Dr. Peter Sawicki

Name	Organisationen/Unternehmen
Henning Anders	AstraZeneca
Dr. Dirk Holler	AstraZeneca
Dr. Kai Richter	AstraZeneca
Tania Meier	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Dr. Ulrike Poller	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Ingrid Voigtmann	Deutscher Allergie- und Asthmabund
Andrea Wallrafen	Deutscher Allergie- und Asthmabund
Dr. Peter Kardos	Deutsche Atemwegsliga
Prof. Dr. Ralf Wettengel	Deutsche Atemwegsliga
Prof. Dr. Heinrich Worth	Deutsche Atemwegsliga
Dr. Norbert Banik	GlaxoSmithKline
Uwe Lützelberger	GlaxoSmithKline
Dr. Marion Trautmann	GlaxoSmithKline
Dr. Monika Baier	Novartis
Dr. Stefan Seyfried	Novartis
Dr. Thomas Kerscher	Novartis

Name	Organisationen/Unternehmen
Dr. Helmut Berck	Patientenliga Atemwegserkrankungen
Dr. Olaf Behmer	Schwarz Pharma
Dr. Hermann-Josef Häck	Schwarz Pharma
Dr. Tatjana Heinen-Kammerer	Verband Forschender Arzneimittelhersteller
Dr. Steffen Wahler	Verband Forschender Arzneimittelhersteller
Einzelpersonen	
Dr. Gerhard Scheuch	Activaero GmbH
Prof. Dr. J. Christian Virchow	Universität Rostock
Sachverständige	
Dr. Dagmar Lüthmann	Universität Lübeck
Prof. Dr. Dieter Köhler	Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft
Dr. Bernd Richter	Universität Düsseldorf
Prof. Dr. Torsten Schäfer	Universität Lübeck
IQWiG	
Dr. Anna Sabine Ernst	
Dr. Ulrich Grouven	
Elke Hausner	
Dr. Thomas Kaiser	
Klaus Koch	
Prof. Dr. Peter Sawicki	
Elke Vervölgyi	
Dr. Beate Wieseler	

Tagesordnung

**Wissenschaftliche Erörterung zum Vorbericht A05-13
„Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-
Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale“
am 06.03.2007 im IQWiG
10 – 14 Uhr**

Moderation: Prof. Dr. Peter Sawicki

- Begrüßung
- Einleitung
- TOP 1 Folgeauftrag
- TOP 2 Potenziell verbesserte Adhärenz/Persistenz unter Fixkombinationen
 - a. Stellenwert der Adhärenz in der Nutzenbewertung (Evidenz zum Zusammenhang von Adhärenz und Therapieergebnissen)
 - b. Evidenz zu Adhärenz und Therapieergebnissen unter ICS/LABA Fixkombinationen im Vergleich zu freien Kombinationen
 - c. geeignete Studiendesigns zur Darstellung der Ergebnisse potenziell verbesserter Adhärenz
 - d. Verhinderung der LABA Monotherapie
- TOP 3 Patientenschulung
- TOP 4 Inhalationssysteme
- TOP 5 Stellenwert der Meta-Analyse von Nelson und der Studie SAM30003
- TOP 6 Symptomorientierte Dosisanpassung versus feste Dosierung
- TOP 7 Dosisanpassung unter Fixkombination
- TOP 8 Verschiedenes

Protokoll

**Wissenschaftliche Erörterung zum Vorbericht A05-13
„Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-
Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale“
am 06.03.2007 im IQWiG
10 – 14 Uhr**

Das Wortprotokoll wurde von einem neutralen Mitarbeiter des Sitzungsdokumentarischen Dienstes des Landtags NRW erstellt.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Ich begrüße Sie zu unserer Erörterung zum Vorbericht A05-13 „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale“. Alle, die hier versammelt sind, haben sich inhaltlich zu unserem Bericht geäußert oder sind sogar Autoren oder in anderer Art und Weise beteiligt. Ich freue mich, dass fast alle unserer Einladung gefolgt sind und dass wir in den nächsten vier Stunden mit Pause die Möglichkeit haben, uns den nicht klaren Punkten zu widmen.

Ich rufe auf:

Tagesordnungspunkt 1:

Folgeauftrag

Um klarzustellen, welche Inhalte und Bereiche dieses Berichts betroffen sind und wie es damit weitergeht, würde ich gerne Frau Wieseler aus unserem Ressort „Arzneimittel“ bitten, darzustellen, worauf sich der Auftrag bezieht, worauf er sich nicht bezieht und gegebenenfalls welche Folgeaufträge geplant sind.

Dr. Beate Wieseler: Der vorliegende Bericht bewertet die Fixkombination im Vergleich zur freien Kombination von Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Sympaticomimetika. In

diesem Bericht sind bisher zwei Fixkombinationen abgehandelt, nämlich das Fluticason/Salmeterol und das Budesonid/Formoterol. Während der Laufzeit des Projekts, nämlich im Juli 2006, hat sich eine Neuzulassung von Beclometason/Formoterol ergeben. Darüber hinaus gab es im Dezember 2006 eine Zulassungserweiterung für das Budesonid/Formoterol. Diese Zulassungsänderungen sind in diesem Bericht nicht behandelt. Das ist ja auch von Ihnen in den Stellungnahmen angemerkt worden. Es wird zur Bewertung der Zulassungserweiterung einen Folgeauftrag des G-BA geben, den wir im Anschluss bearbeiten werden. Wir werden dann diese beiden Teile in einer gemeinsamen abschließenden Bewertung der Fixkombinationen zusammenführen. Wir möchten deshalb die Zulassungserweiterung hier und heute nicht diskutieren, sondern das dann tun, wenn wir den Bericht vorlegen. Gemäß unserer Methoden werden wir dazu zunächst einen Berichtsplan erarbeiten, den wir dann zur Stellungnahme veröffentlichen werden.

Henning Anders: Wann rechnen Sie damit?

Dr. Beate Wieseler: Dafür haben wir noch keinen definitiven Zeitplan. Aber wir werden das direkt im Anschluss an dieses Projekt bearbeiten.

Henning Anders: Habe ich es richtig verstanden, dass es dann einen gemeinsamen Abschlussbericht zu dem Vorbericht, der hier vorliegt, und dem Folgeauftrag geben wird?

Dr. Beate Wieseler: Wir sind uns noch nicht ganz einig über das Format, aber wir werden die Ergebnisse zusammenführen.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Sehr wahrscheinlich werden wir zwei Aufträge bearbeiten. Mit dem neuen Auftrag werden wir anfangen, wenn wir diesen abgeschlossen haben. Dann wird es auch einen neuen Berichtsplan geben. Bei der Bewertung - davon gehe ich aus - werden beide Berichte zusammen berücksichtigt werden.

Henning Anders: Wird der neue Berichtsplan auf der Grundlage der neuen Regelung erstellt, die das WSG jetzt vorsieht?

Dr. Beate Wieseler: Ja.

Henning Anders: Sehen Sie einen Konflikt zwischen dem jetzt vorliegenden Vorbericht und dem Berichtsplan und dem dann zu Erstellenden? Der jetzige Bericht ist ja nicht auf der Regelung des WSG erstellt worden.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Können Sie das spezifizieren? Was meinen Sie damit genau?

Henning Anders: Das WSG tritt ja erst noch in Kraft, und dieser Berichtsplan wurde zu einem Zeitpunkt erstellt, als das WSG noch nicht einmal vorlag. Das WSG sieht ja umfassende Beteiligungsrechte schon bei der Erstellung des Berichtsplans vor, die hier nicht eingehalten worden sind. Insofern würde es hier zu einem gesplitteten Verfahren kommen.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Wir haben im Dezember 2006 eine neue Version unserer Methoden vorgelegt. Das heißt, das, was das WSG vorsieht, also eine Stellungnahmemöglichkeit bereits zum Zeitpunkt des Berichtsplans, haben wir bereits im Dezember vorgesehen. Seit der Zeit gehen wir so vor. Was jetzt mit den Berichten passiert, wofür bereits vor Dezember die Berichtspläne erstellt wurden, wissen wir noch nicht genau. Aber wahrscheinlich können Sie sich wie in diesem Fall heute und im Stellungnahmeverfahren auch zum Berichtsplan äußern. Die Publikation erfolgte ja im Jahre 2005. Damit hatten alle die Möglichkeit, sich zu diesem Berichtsplan zu äußern. Das war ja öffentlich zugänglich. Das haben einige getan, einige nicht. Diejenigen, die es nicht getan haben, können das jetzt immer noch nachholen, und das werden wir bei allen Berichten, die sich in der Übergangsphase befinden, auch so handhaben. Auf jeden Fall wird allen Interessierten und Betroffenen die Möglichkeit gegeben, sich sowohl zum Berichtsplan als auch zum Vorbericht zu äußern. Neu ist nur, dass die Verfahren getrennt wurden. Bisher konnte man sich ja auch zum Berichtsplan äußern, nur halt zu einem späteren Zeitpunkt war die Diskussion vorgesehen. Jetzt werden wir die Diskussion und die Stellungnahmen trennen; das war der Wunsch der Industrie, aber auch anderer Vertreter. Wir meinen, das kann man durchaus so machen. Man kann den Berichtsplan durchaus getrennt von dem Vorbericht diskutieren. Das wollen wir versuchen. Ob das besser oder schlechter ist, das weiß ich nicht. Das ist halt ein anderer Ablauf.

Dr. Kai Richter: Frau Wieseler, Sie hatten zwei Punkte angesprochen, die bisher im aktuellen Vorbericht nicht berücksichtigt sind. Werden die zusammen in einem neuen Auftrag bearbeitet? Sind das zwei getrennte neue Bearbeitungen?

Dr. Beate Wieseler: Das haben wir methodisch noch nicht endgültig entschieden, ob wir das in einem Bericht machen, aber ich denke, es macht Sinn, es in einem Bericht zu bearbeiten. Aber wir haben diesen Berichtsplan noch nicht endgültig erarbeitet, sodass das noch in der Diskussion ist.

Dr. Steffen Wahler: Wir haben das Gesetz auch so verstanden, dass die Bezugnahme auf die Kosten auch bei der Nutzenbewertung im Gesetz festgeschrieben ist. Die Bezugnahme auf die Kosten ist ja nun in allen Berichten gar nicht geschehen, zumindest nicht explizit, dass man es nachlesen könnte. Dieser Bericht müsste ja dann, wenn er quasi bis zum 31. März nicht abgeschlossen ist, noch eine Bezugnahme auf die Kosten enthalten. Oder wie ist das vorgesehen? Werden Sie einen Appendix machen?

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Da haben Sie eine divergente Interpretation des Gesetzes. Das Gesetz, das ab 1. April gelten wird, besagt, dass das Institut Berichte zum Nutzen oder zum Kosten-Nutzen erstellen wird. Das andere ist, dass wir nur im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschuss bzw. des Ministeriums tätig werden können. Der Auftrag bezog sich in diesem Bereich und auch bei anderen bisherigen Aufträgen zu Arzneimitteln ja lediglich auf den Nutzen. Das heißt, wenn wir auch in Zukunft vom Gemeinsamen Bundesausschuss nur mit dem Nutzen beauftragt werden, dann werden wir auch nur den Nutzen beurteilen, denn wir müssen uns an den Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschuss halten. Beauftragt uns der Gemeinsame Bundesausschuss mit Nutzen- und mit Kosten-Nutzen-Analysen, dann werden wir selbstverständlich Nutzen- und dann Kosten-Nutzen-Analysen vorlegen. Insofern ist das, was wir jetzt machen, sowohl kongruent zu dem bisher geltenden Gesetz als auch kongruent zu dem GKV-WSG.

Henning Anders: Ist beabsichtigt, im Sinne einer Verfahrenstransparenz die Aufträge des G-BA zukünftig zu veröffentlichen?

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Wir werden die Aufträge des G-BA, sofern sie uns betreffen, im Berichtsplan darstellen. Es wird ja im Berichtsplan abgebildet, was der

eigentliche Auftrag ist. Ob der Gemeinsame Bundesausschuss zum Zeitpunkt der Auftragserteilung, also im Plenum, vorhat, dies zu publizieren, davon gehe ich aus, aber ich kann es nicht antizipieren, schon alleine deswegen nicht, weil nach dem neuen Gesetz ab 2009 der Beschlusskörper des Gemeinsamen Bundesausschuss öffentlich tagt. Wenn eine öffentliche Tagung des Beschlusskörpers vorgesehen ist, dann sind die Beschlüsse ja auch öffentlich.

Wir kommen nun zum:

Tagesordnungspunkt 2:

Potenziell verbesserte Adhärenz/Persistenz unter Fixkombinationen

Wir haben diesen großen Tagesordnungspunkt in vier Unterpunkte aufgeteilt. Beginnen tun wir mit:

Tagesordnungspunkt 2 a:

Stellenwert der Adhärenz in der Nutzenbewertung (Evidenz zum Zusammenhang von Adhärenz und Therapieergebnissen)

Frau Wieseler, vielleicht können Sie dazu einige einleitende Worte sagen, worauf sich unsere Fragen an die Diskutanten beziehen.

Dr. Beate Wieseler: Das war ein ganz wesentlicher Teil Ihrer Stellungnahmen. Die Frage lautet: Inwieweit ist ein potentieller Vorteil dieser Fixkombination, die verbesserte Adhärenz der Patienten, in unserem Vorbericht nicht abgebildet? Das ist ein sehr komplexes Thema. Deshalb haben wir das in vier Teilaspekte unterteilt. Ich würde gerne zunächst mit Ihnen diskutieren, welchen Stellenwert die Adhärenz in der Nutzenbewertung hat. Das ist im

Grunde genommen die Frage: Ist eine Adhärenz ein Wert für den Patienten an sich, oder - das ist unsere Meinung - ist eine erhöhte Adhärenz noch kein Vorteil für den Patienten, sondern erst dann, wenn daraus ein verbessertes Therapieergebnis erwächst? Es stellt sich dann die Frage, ob die Adhärenz ein valides Surrogat für ein besseres Therapieergebnis ist.

Die postulierte Kausalkette ist ja eigentlich so, dass man annehmen könnte, ich habe eine Fixkombination, das ist eine Erleichterung der Therapie. Daraus ergibt sich eine erhöhte Adhärenz der Patienten und daraus ergibt sich wiederum ein besseres Therapieergebnis. Wenn man diese Kausalkette so annimmt, dann gibt es meiner Meinung nach zwei patientenrelevante Punkte, die man messen könnte. Wenn eine Vereinfachung der Therapie zu einer erhöhten Therapiezufriedenheit führt, dann könnte man das in Studien messen. Der zweite patientenrelevante Endpunkt wäre für mich das verbesserte Therapieergebnis dadurch, dass der Patient diese Therapie regelmäßig und so, wie es mit dem Arzt vereinbart ist, einnimmt. Der Schritt, der dazwischen ist, die erhöhte Adhärenz selbst, ist meiner Meinung nach kein patientenrelevanter Endpunkt. Wenn ich mir vorstelle, ein Patient hat eine erhöhte Adhärenz, woraus sich aber keine Folgen für das Therapieergebnis ergeben, dann hat man meiner Meinung nach auch keinen Vorteil von der erhöhten Adhärenz. Da wäre meine Frage an Sie: Können Sie dem so folgen, oder sehen Sie in der Adhärenz einen Vorteil für den Patienten?

Dr. Peter Kardos: Die Kausalkette, die Sie geschildert haben, ist für mich einleuchtend und logisch. Eine Adhärenz ist ja in sich kein Vorteil. Das ist ein Vorteil, wenn sich das in ein besseres Therapieergebnis übersetzt, weniger Exazerbationen, weniger Krankenhausbehandlungen. Dieser Punkt deckt sich ein wenig mit dem Wirksamkeitsnachweis, der ja hervorragend in randomisierten kontrollierten Studien erbracht worden ist. Ich möchte davon ausgehen: Wenn die Wirksamkeit eines Präparats nachgewiesen worden ist und der Patient entsprechend behandelt wird - der Patient muss natürlich mit der Studienpopulation übereinstimmen -, dann können wir automatisch annehmen, dass bei besserer Adhärenz ein besseres Ergebnis erzielt werden wird. Sie haben ja die Wirksamkeit, sozusagen den Fakt, bereits in randomisierten kontrollierten Studien nachgewiesen. Das ist praktisch die andere Seite der gleichen Medaille, was Sie unter Punkt a erwähnt haben.

Dr. Norbert Banik: Wir würden Ihnen zustimmen, dass eine verbesserte Compliance nur ein Surrogatparameter ist und dass es darauf ankommt, zu zeigen, dass dieser Surrogatparameter sich in den beiden von Ihnen genannten Punkten, Therapiezufriedenheit und patientenrelevante bessere Einstellung des Asthmastatus, niederschlagen muss. Wir möchte aber betonen, dass der Nutzenbewertung dieser um die Compliance-Adhärenz/Persistenz sich rankenden Phänomene, die sich in einem therapielevanten Endpunkt niederschlagen, besondere Bedeutung zukommt, weil wir ja mit fester und freier Kombination im Grunde

genommen pharmakologisch gleiche Dinge vergleichen und die unter realen Anwendungsbedingungen möglichen Therapieergebnisse sich eben in randomisierten kontrollierten Studien hier nur partiell für diesen pharmakologisch unmittelbaren Vergleich abbilden lassen, sehr schlecht aber für die Persistenz, die ich in randomisierten kontrollierten Studien festzurre, in anderen Designs abbilden lassen müssten. Das ist unsere Auffassung. Deshalb meinen wir, speziell bei diesem Vergleich der wirklich identischen Substanzen kommt dem eine besondere Bedeutung zu, weil es sehr wenig Spielraum gibt, an anderer Stelle einen Vorteil zu zeigen.

Dr. Ulrike Poller: Wir haben ja die Nutzen-Risiko-Bewertung von den verschiedenen fixen Kombinationen vorgenommen in einer Studienpopulation, wo man per se davon ausgehen muss, dass sie sehr compliant sind. Wir haben festgestellt, dass bei den zugelassenen fixen Kombinationen ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis besteht.

Was die Compliance angeht, sind aus unserer Sicht die kontrollierten offenen Studien nicht nur dazu geeignet, eine Compliance festzustellen im Hinblick auf die Zufriedenheit der Patienten. Die Compliance ist ja auch ein Ausdruck, ob ich es nehme oder nicht. Aus unserer Sicht sind Krankenkassendaten, epidemiologische Daten mit heranzuziehen in Feldversuchen, um eine größere Population über einen längeren Zeitraum zu untersuchen und um die Preselektion - das ist ein entscheidender Nachteil von klinischen Studien - zur Frage der Compliance auszuräumen.

Dr. Beate Wieseler: Herr Banik, Sie sprechen die Frage an, ob die Compliance für den patientenrelevanten Endpunkt ein valides Surrogat ist. Das ist die entscheidende Frage. Es ist klar, dass es einfacher ist, die Compliance zu messen als das Therapieergebnis. Aber wenn das Surrogat nicht valide ist, dann bekomme ich keine Ergebnissicherheit für meinen Vergleich. Wir haben ja in unserem Methodenpapier diskutiert, was wir als valides Surrogat bezeichnen und stellen uns vor, dass es einen konsistenten gleichgerichteten Zusammenhang zwischen dem Surrogat und dem Therapieergebnis gibt. Das würde in diesem Fall bedeuten, dass eine erhöhte Compliance immer mit einem besseren Therapieergebnis verbunden ist. Das betrifft auch den Punkt, der dort gemacht worden ist, dass sobald eine Wirksamkeit vorliegt, der Zusammenhang zwischen verbesserter Compliance und verbessertem Therapieergebnis per se gegeben ist. Wir haben uns anschaut, welche Literatur es dazu gibt. Es gibt eine systematische Arbeit, die genau die Frage untersucht, ob eine erhöhte Compliance zu einem besseren Therapieergebnis führt. Diese systematische Übersicht zeigt, dass das nicht notgedrungen der Fall ist. Das ist in den meisten Fällen so, aber es gibt ein weites Spektrum von Zusammenhängen. Es gibt Studien, in denen eine bessere Compliance mit einem negativen Therapieergebnis verbunden ist, und es gibt eine ganze Reihe von Studien, in denen es keinen Zusammenhang zwischen Adhärenz und Therapieergebnis gibt. Es sind eine ganze

Reihe von Indikationen untersucht worden. Ich finde, wir können uns nicht nur auf die hier betrachtete Therapie beziehen. Wenn es die Studien dazu geben würde, dann könnten wir die heranziehen, aber wenn es die nicht gibt, dann müssen uns die vorhandene Evidenz aus anderen Indikationen anschauen. Diese systematische Arbeit zeigt also, dass es keinen zwingenden Zusammenhang zwischen einer gesteigerten Adhärenz und einem besseren Therapieergebnis gibt. In dieser Arbeit war ein starker Zusammenhang zwischen Adhärenz und Therapieergebnis in 13 von 63 Studien gegeben.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Sagen Sie bitte das Zitat für das Protokoll.

Dr. Beate Wieseler: Di Mateo Medical Care 2002.

Dr. Norbert Banik: Ich würde Ihnen zustimmen, dass wir sozusagen die Daten, die keinen Surrogatparameter darstellen, vorrangig heranziehen würden. Bei diesen in ihrem Wirkprinzip extrem unterschiedlichen Komponenten, die wir hier vergleichen, kommt es erstens darauf an, in welcher man inkompliant ist - dazu können sicherlich die anwesenden Behandelnden mehr sagen -. Es ist natürlich evident, dass es wichtig ist, lass ich das Kortikosteroid oder das langwirksame Beta-Mimetikum weg. Das Zweite ist, dass es gerade zu dem von Ihnen ausgeführten Punkt der Wertigkeit des Surrogatparameters Compliance für den unmittelbar hier vorliegenden Vergleich ebenfalls Daten gibt, die in diesen Zusammenhängen nicht nur zeigen, dass eine verbesserte Compliance wirklich mit einem verbesserten Outcome in patientenrelevanten Therapiezielen einhergeht, sondern dass man auch unabhängig von der Compliance zeigen kann, dass die fixe Kombination bessere patientenrelevante Outcomes zeigt in Punkto Krankenhauseinweisung, Exazerbationshäufigkeit. Die Diskussion ist ja später in der Agenda aufgeführt, zu sagen, welche Evidenz Sie dafür berücksichtigen. Das müssen wir sicherlich separat diskutieren. Aber erst einmal stimme ich Ihnen zu: Sobald wir den richtigen Endpunkt, den Nichtsurrogatendpunkt haben, würden wir ihn natürlich genauso bevorzugen. Aber für diese spezielle Fragestellung hier meinen wir, dass es da genügend Nachweise gibt, die zeigen, dass es bei dieser inhalativen Kombinationstherapie fix gegen frei sehr viele Hinweise gibt, die unterstützen, dass sich eine höhere Compliance in einen höheren Patientennutzen konsistent abbildet.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Haben Sie diese Evidenz in Ihrer Stellungnahme zitiert?

Dr. Norbert Banik: Ja.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Wir müssen vielleicht kurz die Diskussion trennen vor dem Hintergrund, dass es etwas anderes ist, was man für ein Surrogat verwendet und wie man dieses interpretiert, ob valide oder nicht valide, und in welchem Studiendesign.

Dr. Ulrike Poller: Man muss unterscheiden zwischen der Compliance an sich und der Patientenzufriedenheit. Die Patientenzufriedenheit kann man sicher mit randomisierten kontrollierten Studien testen. Es gibt Untersuchungen, dass die Compliance bei Asthmapatienten zwischen 30, 50, 70 % liegt. Hier würde ich zum Beispiel epidemiologische Untersuchungen und Krankenkassendaten mit einbeziehen.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Mir ging es mehr um die Frage, ob man aus unkontrollierten Studien von einer Assoziation zwischen einer höheren Compliance und einem besseren Outcome direkt auf einen kausalen Zusammenhang schließen kann, oder ob es sein könnte, dass es andere Patienten sind, die compliant versus nicht compliant sind.

Dr. Ulrike Poller: Ich denke, man muss beides als Einheit sehen und zwischen der Compliance per se und der Zufriedenheit unterscheiden.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Nein, ich sage es noch einmal. Es geht darum: Führt eine höhere Compliance in diesem Feld zu einem besseren Outcome? Dass es eine solche Assoziation gibt, ist klar. Es kann ja sein, dass das so ist. Aber eine Assoziation kann entweder kausal begründet sein, das heißt, ein Faktor a führt zum Faktor b, oder es kann sein, dass der Faktor b bei unterschiedlichen Patienten anders ausgeprägt ist.

Dr. Ulrike Poller: Das sollte untersucht werden.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Aber kann man das in unkontrollierten Designs untersuchen?

Dr. Ulrike Poller: Die Fragestellung der Compliance kann man in unkontrollierten Studien untersuchen.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Wir haben uns nicht verstanden.

Dr. Kai Richter: Ich möchte auf die Übersicht zurückkommen. Frau Wieseler, Sie zitieren ja im Vorbericht zwei Arbeiten mit dem Hinweis, dass eine bessere Compliance nicht notwendigerweise mit einem besseren Outcome verbunden ist. Die Arbeiten beziehen sich auf orale Therapie einmal versus zweimal täglich. Sie haben nicht genau gesagt, welche Therapieformen in der Übersicht betrachtet wurden.

Ich wollte noch bemerken, dass, abgesehen von der Diskussion zum Punkt Compliance, Surrogatparameter, man zumindest sicherstellen muss, Studiendesigne zu akzeptieren, die die Compliance korrekt messen können, was in RCTs mehr oder weniger nicht möglich ist. Es ist aus meiner Sicht vor der Diskussion, ob Compliance ein Surrogatparameter ist oder nicht, eine Diskussion über ein entsprechendes Studiendesign notwendig, was Compliance abbilden kann. Wir haben in unserer Stellungnahme Daten zitiert über Compliance zu Steroiden, die anders ist als die Compliance zu Beta-Agonisten. Zu dem Punkt, ob eine veränderte Compliance Auswirkungen hat, möchte ich auf eine von uns zitierte Arbeit von Marceau 2006 verweisen, wo sowohl eine bessere Adhärenz bei den fixen Kombinationen als auch ein besserer klinischer Outcome gezeigt wird.

Dr. Bernd Richter: Zum Begriff der Compliance: Hier steht „Adhärenz“. Ich würde es eher „Konkordanz“ oder „partizipative Entscheidungsfindung“ nennen. Man muss anmerken, welche validen Erfassungssysteme es für diesen Begriff überhaupt gibt. Wenn man annehmen würde, dass verbesserte Compliance tatsächlich zu verbesserten Therapieergebnissen führt, dann stellt sich die Frage, wie man diese verbesserte Compliance erzielen kann. Meiner Meinung nach kann das durch strukturierte Therapieprogramme, auch Schulung genannt, geschehen. In diesem Zusammenhang möchte ich darauf hinweisen, dass es sicherlich einen Unterschied zwischen Fixkombinationen mit Salmeterol oder Formoterol geben wird. Es gibt meiner Meinung nach einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen Compliance und Schulung.

Dr. Helmut Berck: Frau Wieseler, ich meine, dass man grundsätzlich wegen der Bedeutung der Frage der Compliance sehr sorgfältig überlegen sollte, ob es nicht richtig wäre, Compliance wirkstoffbezogen zu definieren, damit diejenigen, für die noch keine Studien vorliegen, nicht darunter leiden, dass sie mit anderen verglichen werden, bei denen es um ein ganz anderes Präparat geht. Sie haben ja selbst die große Bedeutung der Compliance im Vorbericht dargelegt und betont, dass die Ein- und Ausschlusskriterien die Untersuchung der Compliance zugelassen hätten, dass aber leider keine Studien vorliegen. Da fange ich an, an den Berichtsempfänger zu denken, ob man da im Hinblick auf eine Transparenz gegenüber dem Berichtsempfänger in solchen Fällen eine Evidenz nach dem Prinzip der abgestuften Qualität herstellen sollte, und zwar dergestalt, wie das hier schon angesprochen wurde, dass man im Zusammenhang mit solchen Berichten darlegt, ob es nicht andere Möglichkeiten gibt, vorläufig Compliance zu finden, bevor dann Studien durchgeführt werden. Die Frage der Information des Berichtsempfängers sollte nicht damit beendet werden, dass man sagt, es gibt keine Studien, und die Studien, die wir haben, belegen das nicht. Dann muss man anfangen, indirekt zu denken. Dann kann man zu dem Ergebnis kommen, dass es Studien geben könnte, die, wenn sie richtig angelegt wären, die Compliance belegen könnten.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Zusammengefasst ist die Antwort auf die Frage des Gemeinsamen Bundesausschusses abstrakt dreifach: Entweder wir sagen, es gibt den Beleg eines Nutzens, oder wir sagen, es gibt den Beleg, dass es keinen Nutzen gibt, oder wir sagen, wir wissen es nicht, es gibt keinen Beleg, dass es einen Nutzen gibt. Natürlich haben Sie recht: Wenn man keinen Beleg hat, dann muss man ihn halt fordern, was wir dann auch tun.

Prof. Dr. J. Christian Virchow: Ich habe auch keinen Beleg für die jetzt angeführte Behauptung, aber es gibt meiner Ansicht nach auch keinen vernünftigen Grund und keine Daten, anzunehmen, dass eine verbesserte Compliance zu einem schlechteren Outcome führen würde. Das Problem, um das es praktisch geht - das sage ich aus langjähriger Erfahrung -, ist zweierlei: Das Erste ist, dass die Compliance nicht anders als schlechter werden kann, wenn Sie statt ein Gerät zwei Geräte anwenden müssen, weil durch den höheren Zeitaufwand Patienten trotz aller Schulungen dieses meiden werden und zu dem einen oder anderen oder gar keinem mehr greifen. Die so genannte rationale Non-Compliance setzt bei der Asthmatherapie ohnehin irgendwann ein, aber für den Patienten ist die ganze Sache einfacher, wenn er es aus einem Gerät inhalieren kann, und er wird es auf jeden Fall besser nehmen, als wenn er das Gleiche aus zwei Geräten trotz Schulung angeboten bekommt.

Der zweite Punkt ist viel wichtiger, und der ist wissenschaftlich belegbar. Die Patienten werden natürlich auf das symptomatisch wirksame Medikament zurückgreifen, wenn sie es aus Zweien angeboten bekommen. Dafür gibt es leider betrübliche Daten, die besagen, dass, wenn dies geschieht, der Patient also das emotional schlecht besetzte inhalative

Kortikosteroid meidet und dafür den Beta-Agonisten einnimmt, dann Mortalität, Asthmaexazerbationen usw. steigen. Das ist in meiner Ansicht nach ganz entscheidendes Kriterium, das sich um den Komplex Compliance herum dreht.

Dr. Beate Wieseler: Ich bitte darum, dass wir den Komplex Compliance tatsächlich in die verschiedenen Bausteine unterteilen, wie wir sie vorgesehen haben. Wir vermischen jetzt die Argumente. Ich würde gerne auf die Frage zurückkommen, ob Compliance ein valides Surrogat ist. Wir machen in dem Bericht ja auch nicht die Aussage, es gibt kein besseres Therapieergebnis aufgrund einer besseren Compliance, sondern wir sagen lediglich, dass wir dafür keine Daten gefunden haben. Wenn wir keine belastbaren Daten dazu finden, dann macht es trotzdem keinen Sinn, auf nicht belastbare Daten zurückzugreifen, denn wir wollen nach wie vor eine gewisse Ergebnissicherheit haben. Unserer Meinung nach ist die Ergebnissicherheit in den Studien, die Sie vorgelegt haben, in den Beobachtungsstudien oder auch in Krankenkassendatenauswertungen nicht gegeben.

Es gibt eine kleine randomisierte kontrollierte Studie, die Compliance untersucht und die eine differenzielle Compliance zwischen freier und fixer Kombination findet, aber keinen Unterschied im Therapieergebnis. Das ist eine kleine Studie mit gewissen Schwächen, nämlich eine Studie von Mann. Da sehen Sie einen Unterschied in der Compliance, aber nicht in der Asthmasymptomatik. Das heißt für mich, man kann das in den Studien untersuchen. Es gibt auch für das Asthma und die inhalative Therapie Studien, die zeigen, dass es nicht notgedrungen einen Zusammenhang zwischen einer verbesserten Compliance und einem besseren Therapieergebnis gibt.

Dr. Marion Trautmann: Sie sprechen bezüglich der Daten, die wir eingereicht haben, von einer mangelnden Belastbarkeit des Zusammenhangs zwischen der Compliance und dem Therapieerfolg. Hier, finde ich, muss man dann den Schluss ziehen, dass man sagt, was belastbar ist. Sie gehen davon aus, dass nur die Daten aus randomisierten klinischen Studien belastbar sind. Wenn man aber die randomisierten klinischen Studien betrachtet und dort Compliancemessungen vornimmt - wir haben ja die Compliance mit unserem Inhalationssystem auch dort nachgewiesen -, dann kommt man auf eine ganz andere Compliancesituation als die, die wir im täglichen Leben sehen, also was wir in den Verordnungen sehen. Deshalb ist unsere Meinung, dass man für diesen Punkt, den Zusammenhang zwischen Compliance und Therapieerfolg, keine Daten aus randomisierten klinischen Studien heranziehen kann, weil sie dort durch die Selektion des Patientenkollektivs schon eine sehr hohe Compliance haben, und zwar ob die Studien verblindet oder offen sind. Also werden Sie das Ergebnis haben, dass rund 90 % compliant sind.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Jetzt kommt wieder das, was häufig passiert, nämlich die Verwechslung zwischen Studiendesign und Ein- und Ausschlusskriterien. Das Studiendesign hat mit Ein- und Ausschlusskriterien nichts zu tun. Das bitte ich nicht zu verwechseln.

Dr. Kai Richter: Die Studie von Mann zeigt ganz simple, dass je komplexer das Therapieregime ist, desto schlechter die Compliance ist, in diesem Fall auch für inhalative Steroide. Deshalb haben wir sie mit aufgeführt.

Die Arbeit von Marceau 2006 zeigt eine verbesserte Compliance und gleichzeitig einen klinisch besseren Outcome.

Können Sie es etwas näher begründen, warum Sie davon ausgehen, dass gerade bei der Fragestellung, dass Compliance in RCTs nicht abzubilden ist, Beobachtungsstudien nicht valide sind?

Dr. Beate Wieseler: Das ist im Grunde genommen schon der Tagesordnungspunkt 2 b.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Wir können ja Tagesordnungspunkt 2 b direkt mit dazunehmen, weil es sowieso über die Punkte hinausgeht.

Tagesordnungspunkt 2 b:

Evidenz zu Adhärenz und Therapieergebnissen unter ICS/LABA Fixkombinationen im Vergleich zu freien Kombinationen

Dr. Beate Wieseler: Es sind eine Reihe von retrospektiven Kohortenstudien eingereicht worden, um den Zusammenhang zwischen verbesserter Compliance und verbessertem Therapieergebnis zu zeigen. Dabei handelt es sich in der Regel um Datenbankstudien, retrospektive Analysen von Verordnungs- und Versorgungsdaten. Wir haben uns die Studien anschaut. Ich muss sagen, dass ich die Daten für nicht interpretierbar halte. Die Daten bilden zwei Dinge ab: Sie bilden das Complianceverhalten des Patienten ab und sie bilden ab, inwieweit die Ärzte gemäß Leitlinien verordnen. Sie können in diesen Studien gar nicht

unterscheiden, ob der Patient zum Beispiel dauerhaft eine Verordnung der Fixkombination bekommen hätte oder ob der Arzt eine differenzielle Verordnung von Kombination- und Monotherapie vornimmt.

Die Studien sind auf Datenbanken in USA und Kanada gelaufen. Da ist unklar, inwieweit das auf Deutschland übertragbar ist. Das ist eine Anmerkung, die auch von der Atemwegsliga gekommen ist.

Es ist wie immer bei nicht randomisierten Studien unklar, inwieweit dieses Ergebnis durch einen Selektionsbias zustande kommt. Wenn Sie sich die Kohorten anschauen, dann sehen Sie Unterschiede zwischen der freien und fixen Kombination in den Kohorten in der Regel in der Schwere der Asthmasymptomatik.

Ein weiterer Punkt ist, dass Sie in zwei dieser Studien ausschließlich kortikosteroidnaive Patienten einschließen, die dann mit einer Kombinationstherapie behandelt werden. Das ist ja auch ein Therapieschema, das so gemäß der Leitlinien nicht vorgesehen ist. Da ist für mich die Frage, inwieweit Sie vorübergehende Behandlungen einer verstärkten Symptomatik abbilden. Die Frage ist: Inwieweit bilden diese Daten tatsächlich die Situation ab, die wir untersuchen wollen, nämlich eine Dauertherapie mit einer Kombination, oder inwieweit haben wir da ein weites Spektrum von Therapieansätzen?

Dr. Peter Kardos: Ich möchte noch etwas zu Ihrer Frage und zur systematischen Studie über Compliance und die Wirksamkeit der Therapie, inwieweit gute Compliance ein Ziel in sich ist, sagen. Ich halte Compliance nicht einmal für einen Surrogatparameter. Surrogat für was? Auf jeden Fall ist es aus der Praxis so: Wenn ich annehme, dass eine gute Compliance nicht zu einem verbesserten Effekt führt, dann ist die Indikation nicht richtig, das Medikament nicht richtig wirksam. Uns haben die RCTs irregeführt. Das ist offensichtlich dann so. Was gibt es sonst für eine Erklärung, dass ein Asthmapatient, der eine Kombinationstherapie oder eine Monotherapie braucht, die Monotherapie verschrieben bekommt und diese Monotherapie nimmt, ein schlechteres Ergebnis hat als wenn er es nicht nimmt. Da bewegen wir uns im Kreis, und das führt ad absurdum. Das Gleiche gilt für die Behauptung, dass eine bessere Compliance zu mehr Nebenwirkungen führt. Das widerspricht ja der täglichen Praxis und den Erfahrungen.

Ich glaube, dass der Punkt Surrogat oder Nichtsurrogat irrelevant ist, wenn wir annehmen, dass die geprüften Substanzen richtig verschrieben tatsächlich ihre Berechtigung haben und die Wirksamkeit nachgewiesen ist. Wozu brauchen wir dann noch weitere Nachweise?

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Wir haben patientenrelevante Endpunkte - das ist zum Beispiel ein Asthmaanfall oder ein Krankenhausaufnahme -, und wir haben weiche Parameter, die Surrogate darstellen, also Ersatzparameter für diesen patientenrelevanten Endpunkt. Jetzt ist die Frage, ob die valide sind oder nicht.

Dr. Peter Kardos: Compliance ist wahrscheinlich nicht valide.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Das diskutieren wir ja gerade.

Dr. Kai Richter: Ich möchte auf die Datenbankanalysen zurückkommen. Frau Wieseler, Sie haben einige Unterschiede angesprochen. Ich möchte das etwas anders betrachten und auf die Gemeinsamkeiten zurückkommen.

In dem System wird abgebildet, inwieweit eine Adhärenz mit Steroiden bei den Patienten durch eine „Refill rate“ vorliegt. Deshalb konnte ich nicht nachvollziehen, was Sie mit Verordnungsverhalten der Ärzte meinen. In den Studien wird betrachtet, wie häufig sich Patienten wieder ein Steroid verordnen lassen. Dadurch, dass es andere Gesundheitssysteme sind, ist es trotzdem eine einheitliche Vorgehensweise von der Methodik her. Es handelt sich hier immerhin um Patientenzahlen zwischen 3.000 und fast 17.000 Patienten in einer Studie in Frankreich. Sowohl in der Studie von Godard 2005 „Einfluss der Compliance auf die Asthmakontrolle“ als auch in einer kanadischen Studie mit über 5.000 Patienten „Einfluss auf die Exazerbationen“ wird eine Reduktion um 20 % gezeigt. Die Vorgehensweise dadurch, dass es sich um einen einzelnen größeren Versicherer von Patienten handelt, gewährleistet auch eine einheitliche Dokumentation und einen Nachweis, inwieweit Patienten ihre Substanz einnehmen oder nicht. Wir sind der Meinung, dass man bestimmte Aspekte, zum Beispiel den Complianceaspekt in RCTs, nicht nachweisen kann, sondern dass man dafür solche Studien benötigt.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Sind das kontrollierte Studien gewesen?

Dr. Kai Richter: Es sind keine randomisierten kontrollierten Studien gewesen.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Sie sagen, die verbesserte Compliance führt zu einer Reduktion des interessierenden Endpunkts. Das ist also eine Ursache für diese Reduktion. Wie kann man das in einer solchen Studie belegen? Wie können Sie differenzieren, ob das nicht der Einfluss des Präparates ist oder ob es andere Patienten sind?

Dr. Kai Richter: Die Kausalitätsdiskussion kann man in der Medizin in fast jedem Punkt führen.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Nein, kann man nicht. Randomisierte Studien zeigen Kausalität.

Dr. Kai Richter: Da hier als Parameter die Compliance mit Steroiden betrachtet wird und es sehr gute Arbeiten gibt zur Morbidität bei Asthma, ist für mich der Zusammenhang bei dem Krankheitsbild Asthma zwischen einer konsequenten Steroidtherapie und einem besseren Outcome für mich offensichtlich. Wenn man das infrage stellt und sagt, die Compliance muss nicht im Zusammenhang stehen mit dem klinischen Outcome, dann bewegt man sich sehr weit weg von dem Krankheitsbild des Asthmas. Grundsätzlich kann man das natürlich immer sagen.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Es wäre doch vorstellbar, dass Patienten, die ein schweres Asthma haben oder die sehr schlecht auf die Präparate ansprechen, keine Linderung durch die Therapie erfahren, die dann gleichzeitig eine schlechtere Compliance und ein schlechteres Outcome haben. Das ist zumindest theoretisch vorstellbar.

Henning Anders: Man bewegt sich aus meiner Sicht im Kreis. Sie sagen einerseits, Sie wollen randomisierte kontrollierte Studien haben. Ich glaube, wir haben Einigkeit erzielt - Frau Wieseler stimmt mir zu -, dass man in solchen Studiendesigns die Compliance nicht abbilden kann.

(Dr. Beate Wieseler: Nein, da stimme ich Ihnen nicht zu!)

Sie sagen, es kann alle möglichen Ursachen und Kausalitäten geben. Kausalitäten kann man immer infrage stellen. Wenn man die Fragestellung so verengt, dann kommt man ganz schnell an einen Punkt, wo man nicht weiterkommt, und das wäre sehr bedauerlich.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Angenommen, Sie unterteilen Patienten von AstraZeneca in zwei Gruppen, die einen hätten die eine Therapie, die anderen eine andere Therapie bekommen und Sie hätten in der Gruppe A mit der Kombination eine bessere Compliance und eine Reduktion des interessierenden Endpunkts, zum Beispiel Krankenhausaufnahme wegen schweren Asthmaanfall, belegt, dann wäre das doch ein deutlicher Hinweis für einen kausalen Zusammenhang.

Henning Anders: Ich habe Sie eben so verstanden, dass Sie davon ausgehen, dass in solchen Studien in jedem Fall, was den Bias und die eingeschlossene Population angeht, die Kausalität auf unterschiedlichsten Erwägungen beruhen kann.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Der Zusammenhang in einer unkontrollierten Studie kann auf vielen Gründen beruhen, zum Beispiel dass kranke Patienten nicht compliant sind aufgrund der Nichtwirksamkeit der Präparate.

Prof. Dr. J. Christian Virchow: Die Feststellung, dass man steroidnaive Patienten nach Atemwegsligaleitlinien nicht mit Kombination behandeln darf, ist falsch. Wenn der Patient einen entsprechenden Schweregrad seines Asthmas aufweist, dann empfehlen die Atemwegsligaleitlinien, ihn entsprechend einzustellen. Wenn der Schweregrad zum Beispiel 3 ist, dann ist eine Empfehlung der Atemwegsliga, dass er eine fixe Kombination bekommen kann.

Herr Sawicki, dass kontrollierte Studien Kausalität belegen oder beweisen, ist für mich interessant. Das habe ich bislang in meiner wissenschaftlichen Karriere nicht so ganz mitgenommen.

Wir reden hier von hochwirksamer Therapie. Man erlebt in seinem Leben als Arzt viele Einführungen von Medikamenten, bei denen man sich fragt, ob die Welt das wirklich gebraucht hat. Bei dieser Therapie ist das aus ärztlicher Erfahrung anders. Es ist nicht anzunehmen, dass die lose Kombination unwirksam ist, wenn sie denn so genommen wird wie eine fixe Kombination. Ich habe in meiner Stellungnahme etwas süffisant geschrieben: Wenn Sie die Antibabypille in Östrogen- und Progesteronanteil aufteilen und auf zwei Tabletten verteilen, dann nimmt niemand an, dass, wenn die gleichzeitig genommen wird, das nicht auch kontrazeptiv wirken würde. Ich stimme Ihnen zu, dass Compliance ein Surrogatparameter, ein weicher Parameter ist. Aber Sie können ihn in kontrollierten Studien nicht testen, weil das Problem, das wir in kontrollierten Studien haben, ist, dass die

Compliance jedweder Therapie in Studien immer besser ist als im wirklichen Leben. Deshalb stimme ich Ihnen, Frau Poller, zu, man müsste gucken, wie das im wirklichen Leben ist. Im wirklichen Leben hat sich gezeigt, dass wir seit Einführung der Kombination weniger Krankenhausaufenthalte, weniger Intubationen und weniger Intensivstationaufenthalte wegen Asthma haben. Wir haben heute Schwierigkeiten, unseren Assistenten die Behandlung des Status asthmaticus zu lehren, weil wir diese Patienten nicht mehr sehen. Es gibt keinen anderen Grund, als dass es mit der Kombination zu tun hat.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Wir haben den Tagesordnungspunkt 2 c mit hinzugenommen. Das ist nicht schlimm; das können wir machen.

Tagesordnungspunkt 2 c:

Geeignete Studiendesigns zur Darstellung der Ergebnisse potenziell verbesserter Adhärenz

Dr. Norbert Banik: Ich muss dem auch vehement widersprechen, was Sie, Herr Sawicki, gesagt haben. Kausalität sowohl zwischen einem Surrogatendpunkt und einem Nichtsurrogatendpunkt oder in jedem Sinne Kausalität kann aus einem Studiensetting niemals geschlossen werden. Das werden Sie in jedem grundlegenden Lehrbuch finden. Das kann auch nicht aus einer klinischen randomisierten kontrollierten doppelblinden Studie geschlossen werden. Dem ist leider so. Der Grad, mit dem Abweichungen davon möglich sind, ist unterschiedlich. Demzufolge stufen wir ja auch eine randomisierte kontrollierte Studie im Evidenzgrad höher ein als andere Studiendesigns. Kausales Schließen ist aber niemals möglich. Das ist wissenschaftstheoretisch abgeklärt.

Die Frage allgemein zu diskutieren, halte ich nicht für besonders sinnvoll, weil wir ja hier eine konkrete Situation vor uns liegen haben. Wenn man andere Studiensettings einbeziehen möchte oder zumindest die Frage stellt, ob die denn nicht dahin gehören, dann muss man sich fragen, was abweichend vom randomisierten kontrollierten Studiendesign Möglichkeiten für Bias oder Confounding sind. Wenn man eine Patientenpopulation in zwei Gruppen aufteilt und den einen das Gleiche in freier Kombination und den anderen das Gleiche in fester Kombination gibt, dann kann es den befürchtetsten Bias, den Bias by Confounding, nicht geben, denn die bekommen das Gleiche, weswegen das auch gleich wirken sollte. Demzufolge ist eine Beobachtungsstudie eine gute Möglichkeit, weil sozusagen die

Biasmöglichkeiten sehr gering sind. Es geht ja um die gleichen Patienten, die diese Medikation bekommen sollen.

Die Frage, was das Confounding betrifft, ist offen. Da gibt es die Möglichkeit, ob ich beobachtete Confounder oder unbeobachtete Confounder habe. Da haben nun wiederum die retrospektiven Datenbankstudien aus Verordnungsdaten den Vorteil, dass sie weitere Confounder- und Biasarten sehr stark einschränken. Für diese Fragestellung, Gleiches mit Gleichem zu vergleichen, haben wir eigentlich die beste Situation, die beste Wertigkeit von retrospektiven Beobachtungsstudien, die man sich vorstellen kann.

Zu dem, was Herr Virchow gesagt hat, haben wir Daten in unserer Stellungnahme beigebracht. Diese Daten zeigen, dass die berühmte Compliance in randomisierten Studien, sowohl doppelblinden als auch offenen, gleichmäßig hoch ist, und zwar sehr hoch, unrealistisch hoch, nicht unter 90 % liegt, während sie ohne Unterscheidung der Gruppen aus den Beobachtungsstudien zwischen 17 und 50 % liegt. Das sind genau die Welten, in denen sich offensichtlich therapeutisch etwas tut. Deshalb kommt es da zu dem klinischen Outcome, das Herr Virchow beschrieben hat. Da sieht man, es gibt offensichtlich einen methodischen Gap zwischen diesen Dingen, der nicht an der Verblindung liegt, sondern an dem puren Einschluss in eine Studie. Wo man dem Patienten sagt, du bist jetzt unter Compliance-Beobachtung. Deshalb halten wir die Beobachtungsstudien für unumstößlich. Es bleibt die Frage offen - da stimmen wir Ihnen zu -, inwieweit die Übertragbarkeit von USA, Kanada auf Deutschland gerechtfertigt ist. Aber zumindest diese Evidenz aus USA und Kanada liegt vor, und die finden wir sehr hart.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Ich glaube, Sie machen einen entscheidenden Fehler. Sie verwechseln die Bias-Störfaktoren mit der Erklärung. Das heißt, die Ursache einer Intervention wird dadurch belegt, dass man die Bias-Faktoren kontrolliert. Das heißt, Sie haben eine Intervention A und eine Intervention B, und Sie unterteilen eine Patientengruppe zufällig in zwei Gruppen, um alle Bias-Faktoren zu kontrollieren. Dann können Sie sagen, wenn Sie Unterschiede im Outcome haben, A ist dann ursächlich für das Ergebnis in der Gruppe, in der sie angewandt wurde, verantwortlich. Damit haben Sie eine Kausalität. Damit haben Sie nicht die ganze Kette erklärt, aber Sie wissen, wenn Sie A machen führt das zu B, wenn die Studie richtig durchgeführt wurde. Deswegen macht man ja randomisierte Studien. Ich glaube, da müssten Sie in die Bücher, die Sie zitiert haben, selber einmal hineinschauen.

Dr. Norbert Banik: Ich glaube, das müssten Sie aber auch dringend tun. Es gibt noch andere Faktoren, die man nicht kontrollieren kann, und die sind immer gegenwärtig.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Deswegen machen Sie ja Randomisierung.

Dr. Norbert Banik: Das ist ein Moment. Dann beobachte ich so und so viel Wochen, und die Faktoren, die dann wirken, sind nicht mehr unter Kontrolle.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Aber die haben Sie gleichverteilt. Das heißt, Sie haben einen Faktor, den Sie verändert haben, nämlich die Intervention.

Dr. Norbert Banik: Das wird Ihnen niemand unterschreiben, dass die weiterhin gleichverteilt sind. Deshalb ist das nie kausal.

Dr. Kai Richter: Es gibt nicht nur Daten aus USA und Kanada, sondern auch aus Frankreich. Sicherlich gibt es auch da Unterschiede im Gesundheitssystem.

Zum Bias: Ich habe auf die Randomisierung hingewiesen. In den Analysen der Datenbankstudien werden ja Varianzanalysen und entsprechende Einflussfaktoren betrachtet, also Schweregrad, Alter, Vorbehandlung gehen mit in die Analysen ein.

Dr. Peter Kardos: Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass randomisierte Studien, die die Compliance prüfen, diesen Namen nicht verdienen. Die Compliance im wirklichen Leben ist etwas ganz anderes. Ich könnte Beispiele dafür nennen, zum Beispiel COPD-Studien, wo Patienten mit Exazerbationen eingeschlossen worden sind. Sie sehen in allen diesen Studien, dass die Exazerbationsrate vor dem Einschluss ungefähr doppelt so hoch war, als in der Studie aufgetreten ist, was natürlich zu statistischen Verwirrungen bei der Auswertung geführt hat. Das ist ja durchaus auch bei Asthma der Fall. Die Industrie hat wahrscheinlich noch viel bessere Daten dazu. Eine randomisierte kontrollierte Studie zur Beurteilung der Compliance hat null externe Validität für die Übertragung der Ergebnisse auf die tägliche Praxis, denn in dem Augenblick, wo ich den Patienten einschließe, sichere ich die Compliance. Die Compliance ist dann schon gegeben. Alleine die Tatsache, dass ich einen Patienten in eine Studie einschließe, verfälscht die Compliance. Die Compliance ist deswegen so nicht zu messen.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Ich schlage vor, dass wir jetzt auch den Punkt d dazunehmen, denn es geht ja wild durcheinander.

Tagesordnungspunkt 2 d:

Verhinderung der LABA Monotherapie

Dr. Thomas Kaiser: Ich möchte zu mehreren Äußerungen etwas sagen, die sich darum ranken, was man eigentlich in randomisierten Studien untersuchen kann. Es ist wiederholt gesagt worden, dass die randomisierten Studien nicht die Patienten abbilden, die man in der Wirklichkeit hat. Herr Anders, Sie haben gesagt, wenn Sie sich die 17.000 Patienten anschauen, dann sind die so breit gefächert, dass das im Grunde genommen widerspiegelt, wer gegen Asthma so behandelt wird. Das kann man auch erst einmal so sagen, aber die Frage war nicht, ob die 17.000 Patienten die gegen Asthma behandelten Patienten widerspiegeln, sondern ob der Gruppenunterschied so ist, dass man die Patienten vergleichen kann. Das war hier mit Bias gemeint. Sie haben recht - das ist nicht ein Problem des Designs, sondern das ist ein Problem der Anlage der Studien; hier gibt es in vielen anderen Gebieten andere Beispiele -, das Problem der Studien ist, dass Patienten derart eingeschlossen werden, dass man darauf fokussiert, in diesen Patientengruppen einen bestimmten Effekt zu messen, also dass diese Patienten möglichst compliant sind, also zum Beispiel sicherzustellen, dass die Medikamente eingenommen werden, dass Tagebücher geführt werden. Das Problem ist, wenn die Fixkombination eine Antwort auf ein Compliance-Problem bei der Behandlung des Asthma bronchiale sein soll, kann man meines Erachtens nicht bei Patienten untersuchen, wo Compliance kein Problem ist. Man müsste in einer run-in-Phase genau die Patienten einschließen, die vielleicht nicht dreimal oder viermal das Tagebuch füllen. Nur dann könnte man mit einer solchen Studie die Frage beantworten, ob bei den Patienten, wo Compliance ein Problem ist, diese Therapie, diese Fixkombination das Problem lösen kann im Vergleich zur variablen Kombination. Das wäre für mich eine angemessene Herangehensweise.

Dr. Stefan Seyfried: Ich möchte Herrn Kardos beipflichten. Wir sehen das auch so. Wir haben beim schweren allergischen Asthma Studien durchgeführt mit Patienten, die sich bereits in einer sehr schweren Stufe befinden, Stufe 4. Diese Patienten haben eine massive Verbesserung der Lebensqualität zum Zeitpunkt der Randomisierung erfahren in diesem Studiensetting. Da sehen wir auch, dass wir nach anderen Studiendesigns schauen müssen und dass wir randomisierte kontrollierte Studien hierfür nicht heranziehen können.

Dr. Beate Wieseler: Ich möchte auf den Punkt zurückkommen, der hier immer wieder behauptet wird, dass Compliance nicht in RCTs zu messen ist. Ich denke, sie ist tatsächlich in den RCTs, wie sie hier gemacht wurden, gemessen. Sie haben ja auch dargelegt, wie hoch die Compliance-Raten in den Studien sind. Wir müssen unterscheiden zwischen der Randomisierung, die uns den Selektionsbias wegnehmen soll, und all den anderen Methoden, die in diesen Studien angewendet werden. Es ist meiner Meinung nach auch nicht notwendig, den Patienten in so einer Studie zu sagen, dass sie unter Compliance-Beobachtung stehen, denn das ist auch nicht das eigentliche Ziel der Studie. Das Ziel der Studie ist, ein Therapieergebnis zu messen. Ich kann das dem Patienten in der Patientenaufklärung auch so darstellen. Ich denke, wenn ich nur die Randomisierung nutze und ansonsten die Designkriterien der Studie auf diese Fragestellung abbilde, nämlich die Untersuchung des verbesserten Therapieergebnis durch die potentiell verbesserte Compliance, dann ist das in randomisierten Studien machbar.

Herr Banik, Sie haben gesagt, dass diese Datenbankstudien den Selektionsbias verhindern, weil ich ja eigentlich zwei gleiche Therapien betrachte. Sind Sie sicher, dass die Verordnung einer fixen und freien Kombination unabhängig von Patienteneigenschaften ist, oder kann es nicht sein, dass die Ärzte die Entscheidung, ob sie eine fixe oder eine freie Kombination verordnen, von Patientencharakteristika abhängig machen?

Dr. Norbert Banik: Die Beantwortung dieser Frage würde das Ergebnis des Berichts antizipieren. Wenn es einen Unterschied gäbe, dann wäre ja schon belegt, dass Patienten Unterschiedliches bekommen sollen. In der Regel gehe ich bei solchen Evidenzfragen davon aus, dass es keinen Unterschied gibt. Wenn es einen Unterschied gibt, wenn Sie also diesen Bias postulieren, dann ist das schon die Antwort auf die Frage, die sich der Bericht stellt.

Dr. Thomas Kaiser: Sind die beiden Firmen denn an die Ärzte so herangetreten, dass es keinen Unterschied zwischen der Fixkombination und der variablen Kombination gibt? Man muss ja die Realität betrachten. Ich denke, es gibt doch eine Werbung. Es sind ja auch mehrere Ärzte am Tisch, die möglicherweise diese Werbung gesehen haben. Es ist doch möglicherweise gesagt worden: Die Fixkombination ist eine Verbesserung der bislang vorhandenen Therapieoptionen. Sonst würden wir doch gar nicht hier sitzen. Insofern ist das ein bisschen widersinnig, dass Sie sagen, der Bericht zeigt keinen Unterschied, weswegen man davon ausgehen muss, dass die Ärzte auch keinen Unterschied machen.

Dr. Norbert Banik: Das habe ich nicht gesagt.

Dr. Beate Wieseler: Es ging jetzt um die Frage, ob wir davon ausgehen können, dass die Ärzte nicht begründet fixe und freie Kombinationen an verschiedene Patienten geben.

Dr. Norbert Banik: Das Schöne an den Daten aus diesen Beobachtungsstudien ist, dass wir an keine Ärzte herangetreten sind. Das sind ja retrospektive Beobachtungen. Das heißt, der Arzt hat sich irgendwie entschieden, und das über viele Jahre. Über etliche Jahre sind ja die Patienten weiterhin auf freien Kombinationen und auf fixen Kombinationen behandelt worden. Es ist ja nicht so, dass wir herangetreten sind und gesagt haben: Nun gebt das dem.

Dr. Thomas Kaiser: Es ist mir klar, dass Sie in diesem Fall - es sind ja retrospektive Analysen - nicht retrospektiv an die Ärzte herantreten konnten. Aber natürlich sind doch die Medikamente mit Werbung eingeführt worden. Insofern haben die Ärzte doch eine Information über diese Therapie auch bei diesen retrospektiven Analysen. Darauf zielte meine Frage ab: Haben Sie in diesen Ländern eine Einführung gemacht ohne die Behauptung eines verbesserten Therapieprinzips? Ich gehe nicht davon aus, dass Sie das getan haben.

Dr. Marion Trautmann: Ich war bei der Einführung des Produkts zugegen. Wir haben natürlich gesagt, dass es eine Vereinfachung der Therapie ist. Natürlich haben wir die Ärzte auf diesen Vorteil aufmerksam gemacht.

Herr Kaiser, Sie hatten ja den Vorschlag gemacht, gerade bei Patienten, die wenig compliant sind, zu messen, ob man Unterschiede sehen kann in der Anwendung der Fixkombination und der freien Kombination. Hier möchte ich die Frage stellen. Wie zuverlässig, wenn es auf das Therapieergebnis ankommen soll, sind die Ergebnisse, die Sie haben? Ist es nicht fragwürdig, Patienten einzuschließen, bei denen man vorher weiß, dass sie wenig compliant sind? Dann ist auch die Frage, wie Sie zum Beispiel den Therapieerfolg berichten. Haben die Patienten Exazerbationen, haben sie Verschlechterungen, oder geht es ihnen besser? Wie können Sie das wiedergeben, gerade bei Patienten, die sich nicht äußern oder nicht so verhalten? Dann brauchen Sie auch nicht zu erwarten, dass die Patienten über den Therapieerfolg Auskunft geben.

Prof. Dr. Heinrich Worth: Ich interessiere mich für den Vorschlag von Herrn Kaiser, eine RCT zur Compliance mit Patienten zu machen, die besonders non-compliant sind. Das ist ein verlockender Ansatz. Die Frage ist, wie man diese Patienten im Follow-up so auswerten kann, dass das Ergebnis valide wird. Das ist die Kunst.

Dr. Bernd Richter: Eine RCT kann man durchaus auch im primärärztlichen Setting machen, also mit einer adäquaten Clusterrandomisierung und mit einem schönen Follow-up. Es gibt keinen Zweifel daran, dass retrospektive Kohortenuntersuchungen extrem bias- und confounderanfällig sind. Wenn ich zum Beispiel Datenbankstudien mache, dann kann ich nie präferenzielle Verschreibungsaktivitäten ausschließen. Ich kann natürlich auch nicht Confounding bei retrospektiven Kohortenuntersuchungen ausschließen, weil ja zum Beispiel Sozialstatus bei retrospektiven Studien überhaupt nicht abgebildet sind.

Zur Compliance: Man hat ja in der Medizin seine Erfahrungen gemacht, weswegen man ein bisschen vorsichtig ist, dass der compliante Patient auch derjenige ist, der ein besseres Abschneiden hat. Man muss fein überlegen, ob nicht beim Asthma bronchiale bei so einer Fragestellung durchaus auch negative Effekte wirksam werden könnten. Wir werden es vielleicht beim Begriff Schulung sehen. Ich würde sagen: Ohne flankierende Schulungsmaßnahmen könnten sich diese durchaus äußern.

Dr. Peter Kardos: Ich möchte kurz den Gedanken von Herrn Kaiser weiterführen, dass man non-compliance Patienten in einer Studie untersucht. Man müsste über das Studiendesign und die Probleme, die hier erwähnt worden sind, einmal nachdenken. Für mich ist das größte Problem, dass der Patient gar nicht mehr kommt. Wir verschreiben ihm ein Medikament und sehen ihn dann auf der Station mit Status asthmaticus wieder, weil er sich drei oder sechs Monate nicht gemeldet hat. Diese Dinge in Studien zu erfassen, ist sehr schwierig, aber man muss darüber nachdenken.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Es gibt ja solche Studien mit schizophrenen Patienten, die ja sehr non-compliant sind.

Prof. Dr. J. Christian Virchow: Es war die Fragestellung, ob die Studienpatienten die Asthmapopulation widerspiegeln. Nach meiner Lesart der Studien muss man dies bejahen.

Wenn man annimmt, dass solche Studien, die die Compliance getestet haben, mit 90 %iger Compliance einhergehen, dann ist das ein sehr starkes Argument dagegen, dass die Therapie mit erhöhter Compliance dem Patienten schadet.

Aus ärztlicher Sicht halte ich Studien, bei denen man zur Non-Compliance ermutigt, für nicht besonders wegweisend. Das würde vielleicht zielführend sein, aber das ist nicht das, was man machen sollte.

Zur Werbung für die Fixkombination: Natürlich ist dafür auch geworben worden. Sie dürfen nicht unterstellen, dass wir Ärzte völlig blöd sind. Der wesentliche Punkt ist nicht unbedingt die Compliance, sondern die Idee, unseren Patienten die Therapie zu vereinfachen und die Therapie sicherer zu machen. Dafür gibt es aktuell immer mehr Daten. Ich bin der Meinung, wenn man eine wissenschaftliche Analyse macht, dann muss man als verantwortungsvoller Wissenschaftler, aber auch verantwortungsvoller Arzt sich Gedanken machen, was die Folgen einer Analyse sind. Wenn die Folgen dieses Vorberichts wären, dass man zu dem Schluss kommt, zu sagen, wir können wieder die losen Kombinationen wählen, weil die mindestens genauso gut sind, dann laufen wir nach der Datenlage in meinen Augen Gefahr, dass wir mehr Asthmaexazerbationen, mehr Asthmatodesfälle haben.

Die Mehrzahl der Studien zu Asthma und zu diesen Therapien wird heute im primärärztlichen Setting gemacht. Die sehen wir als Pneumologen gar nicht mehr.

Dr. Gerhard Scheuch: Ich bin Physiker und wundere mich über die Diskussion. Die dreht sich im Kreis und wir werden diesen Kreis auch nicht zerschlagen. Sie erkennen doch randomisierte kontrollierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien als Therapieeffektnachweis an. In diesen Studien ist eine hundertprozentige oder eine sehr hohe Compliance gegeben. Sie bestreiten doch nicht ernsthaft, dass eine Non-Compliance einen besseren Therapieeffekt haben kann. Das kann man doch nicht bestreiten, wenn man gleichzeitig randomisierte kontrollierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien anerkennt. Die Placebogabe ist ja wohl non-compliant per se. Also haben Sie doch den Beweis geführt.

In Ihrem Bericht steht:

„Es liegen Untersuchungen vor, dass auch bei verbesserter Compliance nicht notwendigerweise mit verbesserten Therapieeffekten zu rechnen ist.“

Das halte ich für gefährlich. Hier wird nicht darauf eingegangen, dass Sie Studien herangezogen haben, die nichts mit Inhalationstherapie zu tun haben. Wenn Sie das publizieren und dem Bundesausschuss vorlegen, dann ist das meiner Ansicht nach gefährlich. Als Halbsatz müssen Sie mindestens hinzufügen, dass es keine Studien über Inhalationstherapie und Steroidgabe gibt.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Wir werden das klären. Placebokontrollierte Studien sind hier nicht das Thema.

Prof. Dr. Dieter Köhler: Ich möchte noch zu dem Problem allgemein etwas sagen, ohne in die Diskussion einzusteigen. Die Sache ist tatsächlich nicht so einfach. Wir haben hier ja Beta-2-Mimetika und Steroide. Die sind ganz unterschiedlich zu bewerten. Wir hatten 1990 eine Riesendiskussion, die gezeigt hat, dass Patienten, die Fenoterol regelmäßig inhaliert haben, häufiger gestorben sind als die, die die Compliance unterlaufen und gesagt haben, ich nehme es nur bei Bedarf. Hinterher kam heraus, dass die die Therapie besser gemacht haben. Das muss man im Einzelfall prüfen.

Dr. Kai Richter: Ich wollte noch einmal auf die Datenbankstudien zu sprechen kommen und den Ansatz von Herrn Kaiser kommentieren. Ich halte eine Negativselektion, die Sie vorgeschlagen haben, für höchst problematisch. Es geht ja bei dem Nutzen eines Medikamentes darum, dass das Ergebnis möglichst breit gültig ist. Wenn Sie eine Negativselektion machen, dann glaube ich nicht, dass Sie in der Beurteilung zu einem guten Ergebnis kommen für die gesamte Patientengruppe.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Ich kann das verstehen: Natürlich macht man erst einmal eine Untersuchung eines Medikaments an Patienten, die das Präparat auch einnehmen. Wenn man die Nichteinnahme als Zielkriterium hat, dann muss man doch Patienten nehmen, die das nicht einnehmen.

Dr. Kai Richter: Bei Asthma gibt es ja unterschiedlichen Schweregrade. Deswegen halte ich diesen Ansatz für sehr schwierig.

Dr. Norbert Banik: Wir brauchen uns nicht darüber zu streiten, dass es verschiedene Evidenzgrade gibt. Auf diesen verschiedenen Evidenzgraden liegt Evidenz vor. Dazu gibt es abgestufte Studiendesigns. Randomisierte kontrollierte, doppelblinde Studien und offene randomisierte kontrollierte Studien gibt es nicht. Jetzt ist die Frage, warum wir die vorhandene Evidenz nicht einbeziehen wollen, wenn es die andere nicht gibt. Ich habe noch immer keinen besseren Vorschlag gehört, wie man es in einer randomisierten offenen Studie

umsetzen soll. Man muss ja die Qualitäten abwägen. Dahin gehend hat Ihr Vorschlag, Herr Bernd Richter, zu den Clusterrandomisierungen nahezu humoristischen Wert, weil in einem offenen Setting Clusterrandomisierung zu machen nicht besser ist, als eine offene Studie zu machen. Wenn es nicht doppelblind ist, dann ist ja Clusterrandomisierung nur noch ein Feigenblatt, um es noch randomisiert nennen zu können, trägt aber in keiner Weise zum Ausschluss irgendeines der genannten Bias oder Confounder bei, anders als eine Beobachtungsstudie, vor allem, wenn sie retrospektiv ist. Deshalb meine Frage, warum wir die abgestufte Evidenz nicht einfach zur Kenntnis nehmen wollen.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Zur Kenntnis nimmt man das. Aber wie Frau Wieseler ausgeführt hat, führt diese Evidenz nicht zu überzeugenden Belegen dafür.

Dr. Ulrike Poller: Ich komme zurück zur Vereinfachung der Therapie. Die pharmazeutischen Unternehmen haben sicher damit geworben, aber vor der Werbung steht immer die Zulassung. Die Zulassung von fixen Kombinationen erfolgt in Europa aufgrund von Guidelines, und hier ist gültig die Fixkombination-Guideline, wo explizit beschrieben ist, dass eine Vereinfachung der Therapie eine Verbesserung der Compliance bedeutet.

Dr. Beate Wieseler: Zur Guideline: Die Guideline hat diesbezüglich zumindest Interpretationsspielraum. Ich finde, die Guideline kann man auch so interpretieren, dass sie sagt, eine Vereinfachung der Therapie ist ein möglicher Vorteil dann, wenn sie zu einer Verbesserung der Compliance führt. Darüber hinaus wird darauf hingewiesen, dass dieser Vorteil auch nicht zur Zulassung führen kann. Das haben Sie ja auch in Ihrer Stellungnahme ausgeführt.

Uwe Lützelberger: Eine kurze Anmerkung zu den verschiedenen Evidenzgraden: Das Thema, wie man mit Compliance umgeht, ist international in der wissenschaftlichen Diskussion ein großes Thema. Gerade in diesem Jahr ist eine Publikation erschienen, nämlich „A Checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases“. Das ist eine Arbeit einer Konsensusgruppe der International Society of Pharmacoeconomics & Outcomes Research. Das zeigt, dass internationale Arbeitsgruppen offenbar sehr wohl einen Stellenwert dieser Form von Studien bei dem konkreten Thema Compliance sehen. Hier kommt es natürlich darauf an, dass diese Arbeiten gut gemacht sind und ordentlich publiziert werden. Wir glauben, dass das, was zu dieser konkreten

Fragestellung publiziert worden ist, in vielen Punkten diesen Anforderungen standhalten kann.

Dr. Thomas Kaiser: Es ging eben um die Frage des Vorschlags, solche Studien gerade bei Patienten zu machen, die non-compliant sind. Ihr Gedanke, Herr Richter, dazu war, man hat ja eigentlich eine viel größere Population und man möchte das auf alle übertragen. Ganz genau das ist der Fehlschluss, dass man sagt, dass Untersuchungen bei Patienten, die eigentlich compliant sind und bei denen man sieht, dass eine hohe Compliance da ist, und zwar in beiden Gruppen, gleichzeitig Erfolg haben im Hinblick auf die Patienten, die non-compliant sind. Das kann man nicht machen. Deswegen muss man gerade bei den Patienten untersuchen, die non-compliant sind.

Zu Ihrer Anmerkung, Herr Worth, wie man das durchführen kann und ob es nicht grundsätzlich ein Problem der Parametererhebung ist, weil die Patienten die Tagebücher nicht führen oder nie kommen. Die Frage ist, auf welche Endpunkte man die Studie anlegt. Wenn Sie die Studie auf Endpunkte anlegen, die durch eine Selbsterfassung und Selbstdarstellung der Patienten laufen, dann hat es keine Aussicht auf Erfolg. Aber wenn zum Beispiel bei den so genannten Non-Compliance-Patienten gerade die schwerwiegenden Exazerbationen ein Problem sein können, dann kann man gerade die schwerwiegenden Exazerbationen auf eine andere Art und Weise erheben, nämlich indem man guckt, wie häufig Notfalleinweisungen und Krankenhausaufenthalte notwendig sind. Das sind ja anerkannte Endpunkte. Insofern fällt diese Problematik bei diesen Endpunkten weg. Aber solche Endpunkte können Sie natürlich nicht untersuchen bei Patienten, die das Problem nicht haben.

Prof. Dr. Ralf Wettengel: Wir haben über Compliance in der Weise gesprochen, dass Compliance eine genau definierte Methode und je nach Methode reproduzierbar ist. Dem ist keineswegs so. Ich verweise auf die Arbeit von Herrn Jülich, ehemals Mitarbeiter von Herrn Petermann in Bremen, der seine Habil-Arbeit über Compliance-Methoden in der Pneumologie vor etwa fünf Jahren veröffentlicht hat. Er hat, glaube ich, ein Dutzend verschiedene Ansätze zur Compliance-Messung verglichen und gesehen, dass die untereinander kaum korrelieren. Wenn wir uns entschließen sollten, zu empfehlen, dass eine Compliance-Messung in irgendeinem Stufendesign stattfinden sollte, dann müsste man sehr genau die Methodenfrage, die hier zur Diskussion steht, mitdiskutieren. Compliance ist eine ganz komplexe Sache.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Sehr richtig.

Dr. Kai Richter: Ich sehe da einen gewissen Widerspruch zu den vorigen Äußerungen, auch zum Stellenwert von Datenbankanalysen. Es ging ja um Kausalität, Bias. Jetzt schlagen Sie vor, Patienten herauszuselektieren. Das sind vielleicht auch die schwierigen Patienten, die besondere Behandlungsfehler machen, was die Compliance angeht.

Sie haben vorhin gesagt, die Beobachtungsstudien sind zur Kenntnis genommen worden. In welcher Form? In dem Vorbericht sind die nicht erwähnt.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Aber Sie sind in den Stellungnahmen erwähnt. Insofern werden sie auch in dem Abschlussbericht an den Gemeinsamen Bundesausschuss Berücksichtigung finden.

Ich würde gerne die Diskussion hier abschließen. Es brennt natürlich allen unter den Nägeln. Sie können ja unter „Verschiedenes“ oder in der Mittagspause noch etwas dazu sagen.

Ich fasse zusammen, dass es ein schwieriges und wesentliches Problem ist und dass man sich diesem Problem wahrscheinlich methodisch anders nähern muss. Es gibt solche Überlegungen auch von der pharmazeutischen Industrie bei psychiatrischen Patienten, die ja per se schwer zu untersuchen sind, aber auch mit Medikamenten behandelt werden. Es ist notwendig, gerade bei solchen Patienten Studien zu machen, weil diese Patienten durch die Komplikationen bei allen Erkrankungen besonders gefährdet sind. Dass man die aus Studien ausschließt, ist zwar primär verständlich, aber für die Versorgungslage sicher nicht gut. Insofern haben wir noch einiges zu tun.

Ich würde nun gerne Tagesordnungspunkt 2 beenden. Wir haben die Argumente ausgetauscht.

Dr. Norbert Banik: Der Punkt 2 d ist nicht behandelt worden.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Zu Punkt 2 d hat sich niemand gemeldet. Ich habe gesagt, wir können Punkt d mitdiskutieren. - O. K., fünf Minuten Diskussion.

Prof. Dr. J. Christian Virchow: Ich hatte ja ein paar Mal etwas zur LABA Monotherapie gesagt, dass damit eben Sicherheitsaspekte gewahrt werden können, die wir mit Sorge betrachten, wenn eben der Patient durch seine Symptomatik getrieben und das Unverständnis bezüglich der Zusammenhänge seiner Krankheit auf die inhalative Steroidtherapie, die ja insbesondere in Deutschland und woanders emotional schlecht besetzt ist, verzichtet. Ich habe

aber prinzipiell ein ganz großes Problem mit so einer Analyse. Wir hatten das ja schon einmal besprochen. Da war das Problem ja auch schon im Raum, und das ist bis jetzt nicht gelöst. Man kann doch in meinen Augen sehr schlecht eine Analyse vornehmen, die sich nur auf den Nutzen und sich nicht auf die Nebenwirkungen bezieht. Man kann das nicht voneinander trennen. Das ist in meinen Augen ärztlich nicht verantwortlich.

Dr. Beate Wieseler: Es ist nicht so, dass wir in dem Bericht die Sicherheitsaspekte außen vor gelassen haben. Wir haben uns auch hier unerwünschte Arzneimittelwirkungen angeschaut, soweit sie in diesen Studien abgebildet wurden. Es ist richtig, dass wir in diesem Projekt nicht die Therapie mit langwirksamen Beta-2- Sympaticomimetika per se betrachtet haben - das ist ein anderes Projekt -, aber wir haben im Rahmen der Fragestellung der Kombinationen die Arzneimittelnebenwirkungen mitbetrachtet.

Prof. Dr. J. Christian Virchow: Ich bin, glaube ich, nicht richtig verstanden worden. Sie haben es natürlich bei Ihrer Analyse ein klein wenig so gemacht, dass Sie die Fragestellung Ihrer Methode angepasst haben. Sie haben gesagt, wir gucken uns nur die randomisierten Studien an, die fixe und lose Kombinationen miteinander vergleichen. Ich möchte aber sagen: Wenn die Konsequenz aus Ihrem Bericht wäre, dass man sagt, wir wollen wieder die losen Kombinationen nehmen, dann wird es dazu kommen - das ist unbestritten -, dass die Patienten vermehrt Beta-Mimetika einnehmen werden. Dafür ist die Datenlage bei Ihnen nicht berücksichtigt, dass dies gefährlich ist. Wenn man sozusagen die lose Kombination an sich betrachtet, dann muss man natürlich auch die Nebenwirkungen dieser einzelnen Substanzen betrachten vor dem Hintergrund, dass es möglicherweise ein Ausscheren aus der Therapie gibt.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Warum muss das so sein? Warum kann das theoretisch nicht auch anders sein? Wenn Patienten, die nur unregelmäßig Beta-Agonisten brauchen, aber auf eine Dauertherapie mit Kortikosteroiden angewiesen sind, ein Kombinationspräparat haben, dann könnte es doch auch das Gegenteil bewirken.

Prof. Dr. J. Christian Virchow: Das habe ich nicht ganz verstanden. Aber vielleicht sage ich es Ihnen noch einmal, wie es ist. Die Patienten mit einer Kombinationstherapie haben keine andere Möglichkeit, als beide Substanzen einzunehmen. Wir gehen nach der gegenwärtigen Datenlage davon aus, dass die Kombination Steroid und langwirksamer Beta-Agonist ein besseres Sicherheitsprofil hat als die alleinige Gabe von Beta-Agonisten. Wenn Sie einen

Patienten haben, der zwischen blau, rot und lila auswählen kann, dann wird der Patient sagen: Das Rote bringt mir nichts, ich nehme das Blaue, da merke ich gleich etwas. - Die Einnahme von dem Blauen, des Beta-Agonisten, ist aber ein Sicherheitsrisiko, nämlich Tachyphylaxie gegenüber dem bronchoprotektiven Effekt. Dazu gibt es hinlänglich kontrollierte Studien mit 28.000 Patienten. Diese Patienten haben, wenn sie das Beta-Mimetikum nehmen, ein höheres Risiko für Asthmaexazerbationen, Krankenhausaufenthalte und Tod. Es ist nicht klar, ob das auch auffällt, wenn Steroide dabei sind. Im Gegenteil: Es scheint so zu sein, als ob das Steroid einen protektiven Effekt hat.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Das war nicht meine Frage. Meine Frage war, ob nicht Patienten, die ein Kombinationspräparat haben, aber vielleicht nur unregelmäßig Beta-Mimetika brauchen, gezwungen werden, wenn sie nach einer Schulung gelernt haben, dass sie jeden Tag Kortikosteroide brauchen - -

Prof. Dr. J. Christian Virchow: Dafür gibt es ja das hochinteressante SMART-Konzept der Firma AstraZeneca, dass man sagt, man kann auch die Kombination bedarfsweise einsetzen. Offenbar ist das auch nicht mit erhöhten Risiken verbunden.

Dr. Bernd Richter: Herr Virchow, Sie haben völlig korrekt erwähnt, dass es emotionale Behaftungen beim Thema Kortison gibt, übrigens nicht nur beim Patienten, sondern auch bei den Ärzten. Diese emotionale Behaftung werden Sie auch nicht mit einer Fixkombination erledigen. Die Frage ist doch vielmehr, dass es dem deutschen Gesundheitswesen endlich gelingen muss, auf breiter Basis strukturierte Therapieprogramme durchzusetzen. Ansonsten werden Sie niemals effektiv die patientenrelevanten Outcomes verbessern. Das muss in erster Linie geschehen und nicht irgendwelche technischen Maßnahmen.

Prof. Dr. Dieter Köhler: Vieles von dem, was Sie sagen, stimmt. Aber aus der ärztlichen Praxis muss man auch einmal eine Gegenposition darstellen, die man sieht, wenn man gleichzeitig eine Klinik leitet und eine Ambulanz hat. Da sieht man, dass ein Großteil der Patienten, nämlich 70 bis 80 %, nur mit inhalativen Steroiden, wenn sie ordentlich geschult sind, so gut eingestellt sind, dass sie fast kein Beta-2-Mimetika mehr benötigen. Das ist eine umgekehrte Position, die auch möglich ist. Deswegen warne ich davor, zu sagen, die Diskussion, die wir führen, hat nur eine Lösung, nämlich dass die Kombination die Idealvorstellung ist. Das ist eine Idealvorstellung für eine Patientenuntergruppe, aber die

meisten sind aus der Praxis heraus anders eingestellt. Das muss man auch einmal als Gegenposition darstellen.

Dr. Kai Richter: Frau Wieseler, Sie haben erwähnt, es gibt ja noch zwei weitere Aufträge beim Asthma, nämlich Stellenwert der langwirksamen Beta-Agonisten und Stellenwert der Steroide. Wie werden Sie fachlich damit umgehen, dass Sie vor Beurteilung der Einzelkomponenten die Kombination bewerten, und wie gewährleisten Sie, dass der Aspekt, den wir gerade zum langwirksamen Beta-Agonisten diskutiert haben, in die Beurteilung der Kombination beider Präparate einfließt? Das ist ja ein anderer Auftrag. Es wäre auch ein Ansatz möglich, dass man das Problem so komplex betrachtet, wie es ist, indem man es zusammenfassend beurteilt. Sie haben es getrennt. Wie soll das gewährleistet werden?

Dr. Beate Wieseler: In diesem Projekt betrachten wir im Grunde genommen nicht den Stellenwert der Kombinationsbehandlung, sondern wir vergleichen die fixe und freie Kombination miteinander. Die Frage der Behandlung mit langwirksamen Beta-2-Sympaticomimetika wird in einem anderen Projekt betrachtet. Wir schauen uns hier nicht den Nutzen der langwirksamen Beta-2-Sympaticomimetika an, sondern wir fragen uns, ob die fixe Kombination einen Zusatznutzen im Vergleich zur freien Kombination hat.

Dr. Kai Richter: Und trennen das völlig von dem wissenschaftlichen Hintergrund und der Bedeutung, denn langwirksame Beta-Agonisten sind immer mit dabei?

Dr. Beate Wieseler: Wie gesagt, die Fragestellung hier ist begrenzt auf den Vergleich der fixen und freien Kombination.

Henning Anders: Warum?

Dr. Thomas Kaiser: Im Grunde genommen wird in diesem Auftrag die Frage betrachtet, ob, wenn der behandelnde Arzt zusammen mit dem Patienten eine Indikation zur Kombinationsbehandlung sieht, die Auswahl der Fixkombination der Auswahl einer freien Kombination überlegen ist. Das ist natürlich eine für sich abgegrenzte Fragestellung. Darüber hinaus kann man auch noch fragen, ob überhaupt die Verordnung von langwirksamen Beta-

Mimetika gegenüber einer anderen Option, zum Beispiel die Erhöhung von Kortikosteroiden, sinnvoll oder mit Zusatznutzen behaftet ist. Aber das ist eine für sich völlig getrennte Fragestellung.

Dr. Kai Richter: Unser Standpunkt dazu ist, dass man das fachlich nicht trennen kann.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Das haben Sie schon mehrfach gesagt.

Ich rufe auf:

Tagesordnungspunkt 3:

Patientenschulung

Prof. Dr. Heinrich Worth: Ich halte die strukturierte Patientenschulung für einen essentiellen Bestandteil jedes Asthmamanagements. Aber ich glaube, das ist eine inzwischen in den Leitlinien nachvollzogene Auffassung. Es gibt Daten dazu, natürlich keine randomisiert kontrollierten Studien - das muss man zugeben -, aber viele Daten auch von Bernd Richter und uns zeigen, dass man damit Parameter wie Morbidität durchaus reduzieren kann. Aber das ist eigentlich nicht strittig. Die Frage ist lediglich, wie man eine strukturierte Patientenschulung im Zusammenhang mit einer Kombinationstherapie oder freien Kombination betrachtet. Dazu gibt es keine sehr guten Daten; ich kenne jedenfalls keine. Es ist natürlich ein Bestreben unserer strukturierten Patientenschulung, den Patienten die Möglichkeiten sowohl der Kombi-Therapie wie auch der einzelnen Komponenten so darzustellen, dass er damit selbst umgehen kann. Das ist nicht nur Gehorsam. Ich denke, der geschulte Patient ist nicht ein nur Gehorsamer, sondern der ist ja mit im Boot sozusagen als Manager seiner Krankheit. Insofern kann man es vielleicht als Selbstgehorsam bezeichnen. Letztlich gewinnt er dadurch mehr Freiheit, mit seiner Erkrankung besser umzugehen. Das lässt sich schon so verstanden wissen. Ich meine, dass Patienten, die den Umgang mit diesen Präparaten gelernt, in der Tat eine höhere Compliance haben.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Wenn es meine eigene Entscheidung ist, etwas zu tun, dann brauche ich ja nicht mehr compliant oder gehorsam zu sein. Dann mache ich es selbst.

Prof. Dr. Heinrich Worth: Aber da gibt es natürlich auch Grenzen. Wir haben ja keine hundertprozentigen Erfolge. Es ist die Frage, wie man das noch steigern kann. Deswegen war ich an dem Punkt von Herrn Kaiser, die Non-Compliance-Gruppe aufzugreifen, auch so interessiert.

Dr. Dirk Holler: Das Thema Patientenschulung war meines Wissens nicht im Berichtsplan enthalten.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Aber in den Stellungnahmen.

Dr. Dirk Holler: Im Rahmen dieser Nutzenbewertung schauen wir uns einzelne Therapieoptionen an. Die Patientenschulung ist unbestritten ein ganz tolles Tool. Aus meiner Sicht ist es aber keine Therapieoption.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Vielleicht sollte Frau Dr. Wieseler einmal darstellen, was unsere Fragen diesbezüglich sind.

Dr. Beate Wieseler: Es wurde ja wiederholt von Herrn Virchow angesprochen, dass ein Problem, das man glaubt, mit der fixen Kombination lösen zu können, die Frage ist, ob die Patienten die Kortikosteroide einnehmen oder ob sie ausschließlich auf Beta-2-Sympaticomimetika zurückgreifen würden. Das ist ja aus Ihrer Sicht ein Problem. Diese Frage ist natürlich nicht nur mit einer Fixkombination zugänglich, sondern auch mit einer Schulung. Ich denke, dass das eine Option ist, dieses Problem anzugehen, dass man eben dem Patienten vermittelt, was für eine adäquate Asthmatherapie notwendig ist. Da ist meine Frage: Machen wir es uns zu einfach, indem wir hier die Fixkombination anbieten und glauben, das Problem damit gelöst zu haben, oder gibt es nicht adäquatere Möglichkeiten im Rahmen dieser Schulungsprogramme? Eine weitere Frage, die wir außerdem in dem Zusammenhang hatten, war, welche Rolle diese Schulungen in den Studien gespielt haben, also wie die Patienten in den Studien auf die Behandlung vorbereitet wurden.

Dr. Norbert Banik: Meine Frage wurde im Prinzip schon von Herrn Holler gestellt. Wenn es so ist, dann kann die Frage Patientenschulung ja im Rahmen des hier behandelten Themas nur dahin gehend eine Rolle spielen, ob es differenzielle Patientenschulungseffekte gibt. Ansonsten wäre ja die Frage, fixe Kombination versus freie Kombination plus Schulung oder fixe Kombination versus freie Kombination ohne Schulung. Zielt Ihre Frage auf diesen differenziellen Schulungseffekt hin? Ansonsten ist es weiterhin meines Erachtens außerhalb der Fragestellung dieser Bewertung.

Dr. Beate Wieseler: Es ist jetzt auch nicht ein Punkt, den wir in die Bewertung in dieser Form einfließen lassen möchten, sondern wir würden gerne diskutieren, weil es eine Rückwirkung darauf hat, welchen Stellenwert die Fixkombination in Bezug auf die Kortikosteroidadhärenz hat.

Dr. Norbert Banik: Aber die Frage nach den Einzelkomponenten stellen Sie ja nicht. Das haben Sie gerade bestätigt.

Dr. Peter Kados: Ich möchte das auf einen Nenner bringen. Wir glauben eigentlich alle, wenn man schult, dann braucht man keine fixe Kombination. Man kann den Patienten alles erläutern und dann kann man getrennte Kombinationen nehmen. Dann wird die Compliance besser und dann wird man das gleiche Ergebnis erzielen. Das ist das, was Sie erzählt haben, und deshalb steht dieser Punkt auf der Tagesordnung.

Ich habe zehn Jahre lang Asthmapatienten geschult. Ich muss sagen, dass die theoretischen Überlegungen zu Patientenschulungen sehr schön sind; auch die Ergebnisse sind sehr schön. Die Patientenschulung hat natürlich auch eine Compliance. Es fängt schon so an, dass keineswegs jeder Asthmatiker bereit ist, sich schulen zu lassen. Wir bieten die Schulung an, COPD-Patienten kommen, Asthma-Patienten kommen nicht.

Wenn man ein Praktiker ist, dann ist man häufig von dem Effekt der Schulung außerordentlich enttäuscht. Wenn Sie in einem halben Jahr nicht nachschulen, dann kann es Ihnen passieren, dass der Effekt der Schulung völlig weg ist. Der Patient weiß nach einem Jahr genauso wenig wie vor der Schulung. Die Schulung ist sicherlich ein Instrument, um mit der etwas komplizierteren Anwendung von freien Kombinationen zu arbeiten. Bei manchen Patienten mag das auch funktionieren. Ich vermute, dass die Mehrzahl der Asthmapatienten alleine mit der Schulung nicht so weit gebracht werden kann, dass man auf die fixe Kombination verzichten kann.

Dr. Bernd Richter: Ich halte diesen Punkt für extrem wichtig, weil insbesondere bei der Kombination Salmeterol und Kortikosteroide Mortalität etc. steigern könnte. Wenn ich das nicht flankiere und gleichzeitig eine adäquate Schulung darüber habe, dass sich die Patienten mit kurzwirksamen Beta-Mimetika behandeln müssen bei Atemnotepisoden, dann halte ich das für einen Kunstfehler. Das heißt, eine Fixkombination ist einfach von der Gefahr her größer, dass die Patienten sich darauf verlassen, weil sie wissen, dass sie einen Befreier und Protektor gleichzeitig haben.

Uwe Lützelberger: Ich wollte nur einem Missverständnis vorbeugen für den Fall, dass ich die Fragestellung falsch verstanden habe. Ich glaube nicht, dass jemand hier behauptet, dass mit der Fixkombination das Compliance-Problem für alle Zeiten gelöst sei. Wenn Sie zum Thema Compliance in die Reviews gucken, insbesondere bei einer solchen chronischen Erkrankung wie Asthma bronchiale, bei der es nicht primär darum geht, zu heilen, sondern zu kontrollieren, dann stellen Sie fest, dass die Sicherstellung der Compliance eine der wichtigsten Herausforderungen überhaupt ist. Wenn Sie zum Beispiel in das Review von Chapman gucken, dann sehen Sie, dass man dieses Thema von verschiedenen Seiten angehen muss. Dazu zählen Informationsansätze, Motivationsansätze, aber auch die Technik, die es den Patienten einfacher macht, die Medikamente einzunehmen.

Dr. Ulrike Poller: Sie haben die Fixkombination versus freie Kombination mit ein und denselben Inhalern miteinander verglichen. Wenn man die Fixkombination mit einer losen Kombination, zum Beispiel aus einem MDI in einen DPI, vergleichen würde, dann kämen ganz andere Sachverhalte heraus. Dann würde sich auch ein ganz anderer Schulungsbedarf ergeben, um eine adäquate Therapie zu sichern.

Prof. Dr. J. Christian Virchow: Was die Schulungen angeht, stimme ich Herrn Kaiser völlig zu. Wir gehen davon aus, dass das ein wesentlicher Bestandteil der Asthmatherapie ist. Aber es ist auch unbestritten, dass natürlich die Schulung mit Fixkombination einfacher ist als mit loser Kombination. Die Frage ist deshalb nicht, ob wir es uns zu einfach machen, indem wir die Fixkombination geben, sondern ob wir es uns zu schwer machen, wenn wir die losen Kombinationen geben. Der Erfolg der Schulung ist immer ein bisschen subjektiv. Der eine hält sich für einen ganz tollen Schuler, der andere weniger. Es hat sich jedoch etwas geändert. Die Idee heute ist, Asthmakontrolle und Symptombefreiheit zu erreichen, und das geht sehr gut mit fixen Kombinationen.

Dr. Thomas Kaiser: Für uns hat dieser Tagesordnungspunkt einen Informationsaspekt. Wir würden gerne wissen, welche Schulungsaspekte mit den Patienten besprochen werden. Sind beispielsweise nur Patienten eingeschlossen worden, die bereits mehrere Schulungsdurchgänge hatten? Sind selber Schulungen vorgenommen worden? Das ist für die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse aus solchen Studien einfach ganz wichtig. Das kommt immer wieder auf.

Henning Anders: Dann wäre ich dankbar, wenn so ein Tagesordnungspunkt vorher bekanntgegeben würde, damit man sich als Hersteller darauf adäquat vorbereiten kann.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Das werden wir tun. Es ist aber auch durchaus möglich, im Nachgang noch etwas nachzureichen. Wir machen jetzt keinen Schnitt.

Dr. Helmut Berck: Ich bin froh, dass die Patienten heute nicht hier sein, weil ich befürchte, dass sie unaufgeklärter und auf höherem Niveau verwirrter hier herausgehen würden, als sie hereingekommen sind.

Wer hat denn in der Vergangenheit Anlass gesehen, zu schulen? - Überwiegend die Mediziner. Ich habe mich immer gefragt, warum die Kostenträger, Krankenkassen und andere, nicht geschult haben. Nun wird versucht, Schulungen zu organisieren auf einem zumindest aus den Verträgen nicht erkennbaren qualitativen Niveau nach dem Motto: Der Markt wird das schon regeln. Das heißt, der Markt wird die Schule erfinden, die gegen angemessenes Honorar Schulungen veranstaltet. Ich könnte auch irgendwo als Asthmatrainer auftreten, würde aber dem Patienten nicht empfehlen, mir zuzuhören, trotz meiner jahrelangen Erkrankung. Ich meine, dass mehr die Frage der Aufklärung des Patienten diskutiert werden sollte, weil Schulung in der Fläche eine Utopie ist, deren Lösung man sich im Moment nicht vorstellen kann. Wenn es so wäre, dass mangelnde Aufklärung ein Kunstfehler ist, dann müssten viele Praxen geschlossen werden.

Prof. Dr. Heinrich Worth: Die Patientenschulung ist natürlich mehr, als sich mit Kombinationen oder freien Komponenten und deren Anwendung beim Asthma zu beschäftigen. Andererseits gibt es aus meiner Sicht keine Daten, die belegen, dass man dann, wenn man in der Schulung eine Fixkombination verwendet und die Patienten entsprechend in die Thematik einführt, im Vergleich zu den freien Kombinationen bessere oder schlechtere

Effekte hat. Die Daten gibt es einfach nicht. Ich kenne sie nicht. Man kann annehmen, dass es einfacher ist, mit einem Medikament anstatt mit zwei Medikamenten zu operieren. Aber das ist eine Annahme; Daten dazu in Kombination mit einer strukturierten Patientenschulung kenne ich nicht.

Ich muss richtig stellen: Asthmatiker werden leichter erreicht als COPD-Patienten. Das ist das Ergebnis aller, die strukturierte Patientenschulung seit vielen Jahren machen. Es sind bei uns 80 %; bei COPD ist das deutlich unter 50 %. Das ist ein großer Unterschied, der vielleicht auch mit Sozialstatus und vielen anderen Dingen zu tun hat, vielleicht auch mit dem Alter. Es ist sicher richtig, dass die Nachhaltigkeit geprüft werden muss. Dass Schulungen nicht flächendeckend erreichbar sind, glaube ich nicht. Es werden große Anstrengungen unternommen, auch vom Zentralinstitut, Referenten und Trainer praktisch so weit voranzubringen, dass in der Tat qualitativ gute Schulungen gemacht werden können. Dass gegenwärtig noch keine flächendeckende Schulungskapazität in Deutschland da ist, stimmt.

Dr. Marion Trautmann: Grundsätzlich unterstützen wir Schulungsmaßnahmen - da spreche ich sicherlich auch für die Hersteller der anderen Fixkombinationen -, bei denen es nicht nur um die Anwendung der Fixkombination geht, sondern auch um das Selbstmanagement der Patienten und den entsprechenden Umgang mit Bedarfsmedikation, wenn sie erforderlich ist. Hier sind wir, auch wenn wir eine Fixkombination anbieten und der Meinung sind, dass da der Schulungsbedarf etwas geringer ist, nicht der Meinung, dass man keine Schulung mehr durchführen muss.

Die Schulungsmaßnahmen sind in unseren Protokollen sehr klar beschrieben. Es ist so, dass in den Studienprotokollen steht, dass bei dem ersten Besuch die Anwendung der Medikation von dem Arzt erläutert wird und dass der Patient dann die Inhalation anwenden soll. Er wird darüber aufgeklärt, was seine Erhaltungsmedikation, was seine Bedarfsmedikation ist. Bei dem Folgebesuch wird der Patient vom Arzt aufgefordert, die Anwendung der Inhalation zu zeigen. Hier gibt es also eine Schulungsmaßnahme in allen Studien, die auf die Anwendung der Studien und Bedarfsmedikation bezogen ist.

Andrea Wallrafen: Ich möchte auf die Individualität der Asthmapatienten hinweisen. Unserer Erfahrung nach benötigt nicht jeder das Kombinationspräparat. Das Problem besteht darin, dass sich die Gruppe, die man nicht compliant bekommt, die ja auch vielfach auf Kombination eingestellt ist, als Schulungsverweigerer darstellt. Das sind auch diejenigen, die man immer wieder sieht und die zu den verheerenden Asthmaergebnissen, also Krankenhausaufenthalt, häufige nächtliche Attacken, geführt haben. Ich finde es wichtig, eine gewisse Unterscheidung zu machen.

Dr. Bernd Richter: Wenn die Patienten nicht zur Schulung kommen, dann muss die Schulung zu den Patienten kommen. Das heißt, man kann noch ganz andere Sachen machen, zum Beispiel mobile Einheiten, sich speziell ethnischen, sprachlichen Minderheiten widmen. Bei den vorhandenen Studien, die ausgewertet worden sind, gab es ja den Parameter Krankenhausaufenthalte, Notaufnahmestationen. Da würde mich sehr interessieren, weil wir nachgewiesen haben, dass geschulte Patienten zum Beispiel weniger Krankenhausaufenthalte haben, ob es da einen Einfluss, einen differenziellen Effekt gab.

Dr. Thomas Kaiser: Frau Wallrafen, Sie haben gerade erwähnt, dass es eine Menge von Patienten gibt, die Probleme haben, zum Beispiel nächtliche Attacken, Notfall. Wir haben einige Äußerungen von Ärzten, die sagen, das kommt überhaupt nicht mehr vor, seitdem es die Fixkombinationen gibt. Gibt es tatsächlich auch heute noch solche Probleme?

Andrea Wallrafen: Zum einen gibt es solche Rückmeldungen immer noch. Zum anderen ist durch das Gespräch mit Patienten deutlich geworden, dass solche, die Fixkombinationen nehmen, besser eingestellt sind. Man ist ja mit vielen Patienten über Jahre im Dialog. Hier merkt man, dass die Fixkombination hilft, weil man einfach das Kortikoid sichert. Ich weise darauf hin: Unterschätzen Sie nicht die Kortikoidangst, die es nach wie vor in Deutschland gibt und die man nicht in den Griff bekommt.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Die ist bei Kombinationen nicht so vorhanden?

Andrea Wallrafen: Nein. Wenn man Hotlines macht, dann werden Sie feststellen, dass die Patienten nicht wissen, was sie einnehmen. Sie kennen vielleicht manchmal die Farbe des Medikaments. Das hat auch nichts mit ethnischen oder Migrantproblemen zu tun. Sie haben eine ungeschulte Situation, in der einfach ein Medikament nach irgendeiner Vorgabe genommen wird.

Dr. Helmut Berck: Herr Kaiser, es ist nicht denknotwendig, dass das eine das andere ausschließt, weil nicht alle Fixkombinationen verschreiben.

Dr. Thomas Kaiser: Ich habe noch eine Nachfrage an Frau Trautmann. Das, was Sie beschrieben haben, ist doch eine auf die Anwendung des speziellen Device bezogene Schulung. Das heißt, es ist in den Studien nicht sichergestellt, dass ein strukturiertes Schulungs- und Behandlungsprogramm bei allen Patienten und in beiden Gruppen durchgeführt wurde?

Dr. Marion Trautmann: Nein, die Schulung bezieht sich auf die Anwendung der Studienmedikation.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Wir machen nun eine Pause bis 12:30 Uhr.

(Unterbrechung von 12:10 Uhr bis 12:30 Uhr)

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Wir kommen zum 2. Teil unserer wissenschaftlichen Erörterung.

Ich rufe auf:

Tagesordnungspunkt 4:

Inhalationssysteme

Ich bitte Frau Wieseler, die Problematiken, die sich für uns aus den Stellungnahmen ergeben haben, zusammenzufassen.

Dr. Beate Wieseler: Das Thema Inhalationssysteme war auch ein großes Thema in Ihren Stellungnahmen. Ich möchte einen Punkt aufgreifen, den das BfArM gemacht hat, nämlich dass die Zulassung für ein Inhalationssystem für das Gesamtsystem immer aus Wirkstoff,

Formulierung dieses Wirkstoffs und Inhalationssystem erfolgt, sodass es nach Aussage des BfArM im Grunde genommen keine klassischen Generika in diesem Bereich gibt. Es wurde angemerkt, dass der Vorbericht die verschiedenen Inhalationssysteme, die es für Asthmapräparate gibt, unzureichend berücksichtigt.

Es ist richtig, dass wir das in dem Bericht so explizit nicht thematisiert haben. Dazu ist festzuhalten, dass die Studien, die wir uns angeschaut haben, gewisse Konstellationen von Inhalationssystemen haben. Und zwar wurden jeweils die Einzelsubstanzen in identische Inhalationssysteme wie die Fixkombinationen gegeben, sodass die Tatsache, dass wir im Moment keinen Beleg für einen Unterschied zwischen den Fixkombinationen und den freien Kombinationen für diese Situation haben, gilt. Aber das gilt natürlich auch für die Situation, dass wir nicht identische Inhalationssysteme in beiden Gruppen haben, denn auch dafür haben wir keine Studien gefunden und haben damit auch für diese Situation keinen Beleg, dass die Fixkombination einen Vorteil hat. Das ist natürlich ein postulierter Vorteil, dass eine Fixkombination besser ist als eine freie Kombination in anderen Inhalationssystemen, aber wir haben dazu keine Studien gefunden. Unsere Recherche hat keine Studien ergeben, in denen die Fixkombination mit einem Inhaler mit der freien Kombination mit verschiedenen Inhalern verglichen wurde. Es sind uns von Ihnen diese Studien auch nicht vorgelegt worden, sodass sich mir die Relevanz für unsere Schlussfolgerung nicht ganz erschließt. Es ist richtig, dass wir das im Bericht ausführlicher darstellen sollten, wie die Inhaler in den Studien, die wir untersucht haben, beschaffen waren.

Dr. Gerhard Scheuch: Ich habe dazu auch Stellung genommen und kann mich dem BfArM nur anschließen. Es ist natürlich wichtig, welche Inhalationssysteme bei solchen Studien in Einsatz gebracht werden. Darauf ist in dem Bericht nicht hingewiesen worden. Ich gebe zu bedenken - das sollte man in den Bericht aufnehmen und man sollte die Konsequenzen berücksichtigen -, dass es dann, wenn die Konsequenz aus dem Bericht wäre, dass die Fixkombination wieder aufgehoben wird, also man keine Fixkombination braucht, Patienten geben kann, die Medikamente mit zwei verschiedenen Inhalationsgeräten und -typen einnehmen wollen. Der Arzt wird ja auch von der anderen Seite gedrängt, Kosten einzusparen. Das heißt, er wird das billigste Beta-Mimetika und Steroid verabreichen. Das muss nicht mit zwangsläufig mit dem gleichen Gerät verordnet werden. Dann hat der Patient neben den viermal täglichen Inhalationen auch noch die Problematik, dass er mit zwei verschiedenen Geräten inhalieren muss. Das müsste man klarstellen, dass das für die Patienten nicht von Vorteil sein kann. Dazu gibt es auch Belege, dass der mehrfache Wechsel von Inhalationssystemen durchaus Compliance-Probleme bringt.

Uwe Lützelberger: Ich wollte eine allgemeine Anmerkung machen. Es handelt sich bei den Berichten des IQWiG um Empfehlungen an den Gemeinsamen Bundesausschuss. Allein

deshalb müssten solche Aspekte irgendwie in dem Bericht auftauchen, weil ja auf Basis solcher Berichte Beschlüsse gefasst werden. Wir glauben, dass die Device-Problematik nicht übergangen werden darf.

Dr. Ulrike Poller: Ich möchte auf eine im vergangenen Jahr zugelassene fixe Kombination hinweisen. Die Firma hat eine fixe Kombination, ein MDI, mit einer losen Kombination aus einem DPI und einem MDI verglichen, weil das Formoterol als MDI zu dem damaligen Zeitpunkt noch nicht zugelassen war, als sie die Studien durchgeführt haben. Das erfordert natürlich eine adäquate Patientenschulung, aber interessanterweise wurde bei diesen Untersuchungen festgestellt, dass die Anzahl der symptomfreien Tage zugunsten der fixen Kombination zu veranschlagen ist. Was lernen wir daraus? - Man darf nicht vom Wirkstoff alleine sprechen, sondern immer vom Arzneimittelwirkstoff plus Inhalationsgerät.

Dr. Beate Wieseler: Ich denke, es spielt natürlich eine Rolle, ob ich die vergleichbaren Devices in den Gruppen verwende, weil sonst der Gruppenunterschied gegebenenfalls durch die unterschiedlichen Devices zustande kommt. Die Frage, die dem aber eigentlich übergeordnet ist, ist, ob es per se zwischen den Devices Unterschiede in der Wirksamkeit gibt. Es gibt ein systematisches Review des American College of Chest Physicians, die sich das angeschaut haben und Empfehlungen aussprechen. In dieser Arbeit wird kein Unterschied bezüglich klinischer Outcomes zwischen den verschiedenen Devices gesehen. Die schauen sich Studien an, in denen identische Wirkstoffe in verschiedenen Devices gegeben werden, und sehen keine Unterschiede in den klinischen Outcomes. Die Empfehlungen sind natürlich trotzdem so, dass man die Patientenpräferenz und die Möglichkeit des Patienten, mit dem Device umzugehen, berücksichtigen sollte. Es gibt aber keinen Vorteil für eines der Devices. Insofern denke ich, dass wir das im Bericht noch einmal thematisieren werden, dass man diese Devices berücksichtigen soll, auch bei der Entscheidung, welches Präparat ein Patient bekommt. Es spielt sicherlich auch eine Rolle, dass ich einem Patienten, wenn er freie Kombinationen bekommt, nicht verschiedene Devices gebe.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Sagen Sie bitte den Erstautor und die Jahreszahl.

Dr. Beate Wieseler: Dollowitsch, Chest 2005.

Dr. Peter Kordos: Wenn wir sagen, dass die Kombination nicht überlegen ist, dann ist es sicherlich nicht Zweck dieser Sitzung, dass wir sagen, dann sollte man Salmeterol und Fluticason als Originalpräparat in zwei ähnlichen oder gleichen Devices verschreiben, weil das ja teurer und damit kontraproduktiv wäre. Hinter der Devicediskussion steht ja eigentlich die Frage, ob man Viani oder Symbicort ersetzen durch ein billiges Budesonid-Generikum oder ein billiges Formoterol-Generikum. Das ist sicherlich so nicht ausgesprochen in dem Bericht. Wenn man auf die Idee des Ersatzes kommt, dann kommen wir natürlich in eine Diskussion hinein. Es gibt dafür keine Evidenz. Es gibt keine Studien, wo Viani mit Formoterol A und Budesonid B aus gleichen oder verschiedenen Devices verglichen worden sind. Ein Analogieschluss in diesem Sinne ist sicherlich nicht im Sinne von IQWiG und das ist auch nicht erlaubt.

Dr. Kai Richter: Ich möchte betonen, dass es extrem wichtig ist, in dem Bericht die Nichtübertragbarkeit dieser Ergebnisse auf andere Inhalersysteme zu vermerken.

Ich wollte noch was zum systematischen Review von Dollowitsch sagen. Ist das eine Meta-Analyse, ist das nur eine Einschätzung? Sind das Daten, die Sie akzeptieren würden in der Beurteilung eines Vergleichs der Inhaler?

Dr. Beate Wieseler: Das ist eine systematische Literaturrecherche nach Studien, in denen verschiedene Inhalertypen für verschiedene inhalative Präparate unter anderem bei Asthma verglichen werden.

Dr. Kai Richter: Die Sie als valide ansehen?

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Sonst würde Frau Wieseler das nicht zitieren.

Henning Anders: Ich denke, dass das Problem, das Sie, Frau Wieseler, schildern, etwas verengt wird. In der Tat kann ein Resultat einer solchen Nutzenbewertung sein, dass eine Umstellung auf die billigsten generikafreien Kombinationen erfolgt, denn die anderen würden finanziell keinen Sinn machen. Deswegen ist es unabänderlich, dass diese Devicediskussion, die ja für den Nutzen beim Patienten zentral im Mittelpunkt steht, hier auch voll umfassend geführt wird. Man kann sich auch nicht auf den Standpunkt zurückziehen, wir haben hier keine Head-to-Head-Studie und deswegen ist insoweit ein Nutzen generischer freier

Kombinationen gegen Fixkombinationen nicht belegt. Denn das ist natürlich hinterher die Realität. Diese Realität müssen Sie auch hier abbilden und dazu Empfehlungen abgeben, wie sich das in der Praxis auswirkt.

Herr Scheuch, nach meiner Kenntnis sind die Studien, die Sie eben zitiert haben, Zulassungsstudien, die, was den Outcome angeht, eine gewisse Prävalenz haben, aber das können die Mediziner besser beurteilen.

Letztlich zeigt sich hier, dass die eingengegte Fragestellung und die verschiedenen Bewertungen der Asthmatherapie als solche zu fehlgeleiteten Interpretationen führen kann, weil die Asthmatherapie insgesamt zu bewerten ist und nicht selektiv gewisse Parameter herausgesucht werden sollten.

Prof. Dr. Dieter Köhler: Ich habe mich ein Leben lang mit der Inhalationstherapie beschäftigt. Ich kenne auch Frau Dollowitsch. Den Einfluss des Devices haben wir noch gar nicht besprochen. Das liegt über eine Größenordnung über dem, was wir mit der Compliance diskutieren. Das kann man einfach nicht wegwischen. Das ist irrsinnig. In den Studien wird natürlich der Unterschied deswegen verwischt, weil das in der Realität außerordentlich variabel ist. Man muss halt im Einzelfall gucken, wie das ist, wie der Patient damit klarkommt. Es gibt nicht einen Device für alle Patienten; das ist die Erfahrung. Wenn Sie sagen, hier kommt raus, dass die beiden gleichen Devices in Kombination oder getrennt das gleiche Ergebnis machen, dann können Sie das nicht übertragen und sagen, jetzt trenne ich die und übertrage sie auf andere. Der Einflussfaktor ist immens. Es schwankt locker um den Faktor 5 in der Dosierung. Das macht die Inhalationstherapie auch so schwierig. Das ist ein zentraler Punkt für die Patientenversorgung.

Dr. Gerhard Scheuch: Es ist völlig richtig, was die Vorredner gesagt haben. Ich kann Herrn Kados nur zustimmen. Insbesondere bei der Studie Dollowitsch sind ausschließlich randomisiert kontrollierte Studien hinzugezogen worden. Das heißt, zum einen sind die Patienten mit dem Gerät sehr gut geschult worden. Zum anderen sind das größtenteils Zulassungsstudien, wo ein Generikum zugelassen werden sollte. Die Firma hat natürlich Wert darauf gelegt, dass die Dosierung so gewählt wird, dass der Outcome identisch ist. Dann wundert man sich natürlich hinterher nicht, dass man, wenn man das hinterher wieder aufdröselte und fragt, ob es Unterschiede bei den Devices gibt, dann keinen Unterschied bei dem Device feststellt. Die Studien, die zurate gezogen worden sind, waren vorher fast alle so angelegt, dass Äquivalenz gezeigt werden sollte. Es waren nicht Studien, bei denen man zeigen wollte, dass zum Beispiel das Gerät X besser ist als das Gerät Y. Insofern kann ich Herrn Köhler nur zustimmen. Darüber hinaus sind nur sehr wenige Geräte in die Studie eingeflossen, natürlich nur die, die für solche Untersuchungen eingesetzt worden sind. Gerade

bei einzelnen Trockenpulversystemen gibt es solche Unterschiede – ich kann Daten zeigen -, dass in der Lunge bei dem Patienten mehr als ein Faktor 5 unterschiedlicher Wirkstoffmenge ankommt. Das heißt, man kann nicht behaupten, dass die Geräte keinen Unterschied machen beim Einsatz. Es gibt riesige Unterschiede. Ich beschäftige mich seit 1980 mit Inhalationsgeräten. Ich kenne sehr viele, die auf dem Markt sind. Es gibt ganz erhebliche Unterschiede. Es gibt Geräte, bei denen nur 5 % der Wirkstoffe in der Lunge ankommen, und es gibt Geräte auf dem Markt, bei denen 80 % des Wirkstoffs in der Lunge ankommen. Das ist mehr als ein Faktor 10. Dann kann man auch in einer Meta-Analyse nicht behaupten, es gibt keine Unterschiede im Wirkstoff. Dann gibt es natürlich noch Handlingunterschiede, wie der Patient das eine oder andere Gerät akzeptiert. Eine Untersuchung von Giraud und Roche hat gezeigt, dass fast 70 % der Patienten mit einem MDI nicht zurechtkommen. Das gilt nicht nur für Patienten, sondern auch für Ärzte.

Dr. Ulrike Poller: Ich kann mich nur den Vorrednern anschließen. Ich möchte ein kurzes Beispiel nennen. Bei den Trockenpulversystemen liegt ja ein Hauptunterschied im Widerstand des Gerätes. Ich frage mich, warum, wenn Sie sagen, es sind isolierte Patienten, die mit dem einen Gerät nicht klarkommen, der eine erst ab 6 und nicht ab 4 zugelassen ist. Die Kinder können einfach den Widerstand zwischen 4 und 6 nicht überwinden. Damit wird dann keine Wirkung erzielt.

Prof. Dr. J. Christian Virchow: Mich treibt auch die Sorge um, die Herr Kardos angesprochen hat. Ihr Bericht steht ja als Empfehlung an den Gemeinsamen Bundesausschuss nicht frei im Raum, sondern kann Konsequenzen nach sich ziehen. Wenn dort indirekt beschlossen wird, dass man sozusagen in Device die Freiheit hat, zu wählen, dann sehe ich wie die Vorredner ein großes Problem. Das ist studienmäßig gut dokumentiert: Wenn Sie zwei verschiedene Systeme verwenden, dann ist die Chance, Fehler zu machen und ineffektiv zu inhalieren, um einen multiplikativen Faktor größer, als wenn Sie ein Gerät verwenden. Die Idee geht mittlerweile so weit, dass man sagt, bei den modernen Inhalationssystemen – da gehören die hier diskutierten Geräte zu – ist das Device fast wichtiger als die Substanz, die dort drin ist. Es ist relativ wurscht, welches Kortikosteroide Sie beispielsweise nehmen, solange das aus dem Device inhaliert werden kann. Wir unterscheiden neben vielen sehr guten technischen Analysen zwischen so genannten crucial errors und non-crucial errors, also zwischen solchen, bei denen man überhaupt kein Medikament abbekommt, und solchen, bei denen man wenigstens zu wenig Medikament abbekommt, aber das durch wiederholte Dosierung ausgleichen kann.

Die Problematik vergrößert sich noch dadurch, dass, selbst wenn man nur sagt, wir gucken uns das gleiche Inhaliersystem an, es Daten gibt, die besagen, Patienten präferieren Medikamente alleine schon aufgrund der Farbe. Auch deshalb mein Appell: Denken Sie

daran, Sie machen Therapiesicherheit für die genannte Patientenpopulation, von der wir sprechen, wenn Sie das in einem Ding drinhaben.

Dr. Helmut Berck: Ich möchte noch eine Ergänzung zu Herrn Scheuch machen. Der gut versorgte Patient müsste unter Umständen drei Geräte haben, nämlich ein lang wirksames und ein kurz wirksames. Zu den Beispielen, die genannt worden sind, was die Geräte angeht, kommt hinzu, es macht einen Unterschied, ob ich einem angehenden Pneumologen, der Asthma hat, ein Dosieraerosole verschreibe, oder einem 84-jährigen Asthmapatienten. Und es macht auch einen Unterschied, ob ich schon einen Asthmapatienten mit einem Dosieraerosole erwarte, dass er Ersatz für sein Dosieraerosole mit in die Badewanne nimmt, damit er sieht, was noch drin ist oder ob ein Zähler dran ist, mit dem er ohne betriebswirtschaftliche Grundkenntnisse erkennen kann, dass er wieder zum Arzt muss, um sich ein neues Gerät verschreiben zu lassen. Es ist typisch, dass eine neue Internetseite geschaffen wurde, auf der alle in Europa eingesetzten Geräte dargestellt werden, auch für die Patienten, aber in erster Linie für die Ärzte.

Ingrid Voigtmann: Ich wollte mich speziell Herrn Scheuch anschließen. Bei dem Patient ist es natürlich angekommen, dass es sehr unterschiedliche Inhalationssysteme gibt, sodass er sich fragt, warum er sein Inhalationssystem, das er bis jetzt gut bedienen konnte, nicht mehr bekommt. Sie kommen mit diesen unterschiedlichen Techniken nicht zurecht. Das führt im Extremfall dazu, dass man in manchen Fällen im Prinzip fast eine Neueinstellung machen muss, obwohl man die Patienten, wenn man zum Beispiel den Diskus oder den Turbohaler gleichbleibend einsetzt und nicht permanent wechseln muss, einfach gut einstellen kann. Man kann heute mit Asthma wunderbar leben, aber einen Wechsel machen die wenigsten Patienten mit. Wir haben ja auch Kinder, ältere Menschen, Menschen mit Migrationshintergrund. Ich denke, es ist eine Riesenanforderung an die Leute, die die Aufklärung für die verschiedenen Anwendungen machen müssen. Das fehlt heute. Der Patient ist heute relativ alleine.

Dr. Norbert Banik: Mir scheint es relativ klar – wir haben ja diesen Punkt auch in unserer Stellungnahme adressiert -, dass der Punkt des Inhalationssystems bei der Beantwortung dieser Fragestellung offensichtlich nicht adressiert wurde. Warum, ob er übersehen wurde, ob er als unerheblich erachtet wurde, das können wir nicht beurteilen. Er wurde bisher nicht adressiert. Insofern wäre es das wissenschaftlich Naheliegendste, in das Fazit oder an irgendeiner Stelle hineinzuschreiben: Gilt für den Vergleich gleicher Inhalationssysteme.

Das andere ist: Es wäre gut, wenn sich das IQWiG in solchen Punkten an seine eigenen Methoden halten und sagen würde: Wenn ich das als eine Zusatzfragestellung erkenne, dann

muss ich das auch systematisch angehen und kann nicht zum Beispiel diese wunderbare Arbeit nur zitieren, sondern man muss wenigstens die vier, die wir Ihnen geliefert haben, berücksichtigen oder eine systematische Literaturrecherche anstellen und sagen: Wir haben die Inhalationssysteme nicht betrachtet, wir möchten sie aber jetzt mitbetrachten. Also rollen wir das ganze von vorne auf. - Es gibt sehr viele andere Daten. Herr Scheuch hat bereits einige genannt; wir haben sie auch genannt. Es gibt bei weitem nicht nur diese Arbeit. Wenn man das macht, dann muss man das systematisch angehen. Wenn man das aus Zeitgründen nicht mehr schafft, dann sollte die Aussage gemacht werden: Wir haben den Punkt nicht betrachtet. Das gilt nur für die in diese Bewertung eingeflossenen Inhalte und Inhalationssysteme.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Zur Klarstellung: Selbstverständlich halten wir uns immer an unsere Methoden. Es ist so, dass alles, was in den Stellungnahmen genannt wird, auch die Publikationen, diskutiert werden, berücksichtigt werden. Unabhängig von unserer Meinung, ob sie richtig oder nicht richtig sind, werden sie dem Auftraggeber zur Kenntnis gegeben. Ihre Angst, dass etwas untergeht, ist vollkommen unbegründet. Es geht nichts unter.

Dr. Norbert Banik: Ich hatte nicht Angst, dass etwas untergeht, sondern wir haben selber Beispiele geliefert, wir haben aber keine systematische Recherche gemacht. Es geht darum, dass dann, wenn Sie es systematisch berücksichtigen wollen, eine systematische Recherche erfolgen müsste.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Es wäre zu überlegen, ob wir das so aufnehmen.

Dr. Thomas Kaiser: Ich möchte zunächst auf das eingehen, was Sie, Herr Banik, gesagt haben. Ich bin ein wenig erstaunt, dass sich eben im Grunde genommen alle, auch Sie und die Firma AstraZeneca, bezüglich der Frage, welchen Einfluss die Schulung hat, völlig einig darüber waren, dass es eigentlich für diese Fragestellung, das systematisch zu untersuchen, keinen Sinn macht und nicht das Entscheidende ist, sondern dass man es einfach so hinnimmt, wie es in den Studien gelaufen ist. Sie haben gesagt: Es ist hier nicht Gegenstand. Warum diskutieren wir das eigentlich? Im Grunde genommen ging es nur um den Informationsaspekt, wie Schulung gelaufen ist. Sie haben nicht gesagt, es wäre hervorragend und sehr sinnvoll, wenn man eine systematische Bewertung machen würde. Sie haben ja zum Beispiel auch keine Studien dazu vorgelegt, welche Schulungen mit welchem Präparat besser gehen. Jetzt sagen Sie, bei dem Device müsste man das aber machen. Das ist bei dem Device nichts

anderes. Sie haben eine Interventionskombination aus Wirkstoff und Device. Das wird ja so gesehen. Auf jeden Fall sehen Sie das als wichtigen Aspekt. Wir sehen das auch als wichtigen Aspekt, aber es ist mitnichten so, dass wir diesen Aspekt Device nicht betrachtet haben, sondern natürlich hätten wir auch Studien eingeschlossen, die Ihre Firma mit Ihrem Präparat mit anderen Devices mit denselben Wirkstoffen verglichen hätte. Das hätten wir natürlich getan. Aber es gibt solche Studien nicht. Insofern ist es nicht richtig, wenn Sie sagen, wir hätten das nicht betrachtet. Es ist durchaus richtig, wenn Sie sagen, wir haben es nicht hinreichend dargestellt, dass es nur solche Studien gibt, die mit dem Device durchgeführt worden sind. Wir haben geschrieben: Es gibt Hinweise darauf, dass es keinen Unterschied gibt. Dies kann man natürlich nur für die Anwendung des gleichen Devices sagen. Aber die zweite Aussage muss natürlich sein: Es gibt keinen Nachweis dafür, dass die Anwendung der Fixkombination in ihren Devices gegenüber einer Anwendung einer variablen Kombination in anderen in Deutschland verfügbaren Devices überlegen wäre. Diese Aussage ist natürlich auch nicht da, weil es diese Studien dazu nicht gibt.

Aus den Beiträgen klang ein wenig heraus: Wenn der Gemeinsame Bundesausschuss den Schluss daraus ziehen würde, dann wäre alles ganz schrecklich, weil man nur noch die ganz veralteten Devices bekäme. Es gibt ja von den Generikaherstellern, die solche Präparate anbieten, durchaus moderne Devices, die im Grunde genommen alles das erfüllen, was Sie vorgeschlagen haben. Es gibt die ganze breite Palette der, wie Sie es beschreiben, so genannten modernen Inhaler. Die Aussage war ja, wenn man jetzt eine Fixkombination nicht mehr hätte, sondern nur noch variable Kombinationen, dann wäre der Patient gezwungen, auf veraltete Technik umzusteigen. Das war die Behauptung, die ich verstanden habe. Wenn man sich die Verfügbarkeit der Devices ansieht, dann stellt man fest, dass es in jedem Fall auch so genannte moderne Devices. Ich gehe davon aus, dass diese Devices entsprechend untersucht worden sind und nur so zugelassen worden sind, dass Sie als Zulassungsbehörde als belegt angesehen haben, dass die Devices auch ihr Ziel erfüllen, wenn sie so angewandt werden, wie sie zugelassen sind. Das hat natürlich auch Auswirkungen auf die Aussage: Es gibt Devices mit so genannten crucial errors und non-crucial errors. Sagen wir mal, es ist so gegeben mit bestimmten Arten von Devices. Wenn es natürlich in der Variablenkombination nichtsdestotrotz auch solche Devices gibt, die diese crucial errors nicht in hoher Zahl haben, dann ist das kein Argument dafür, zu sagen, aus diesem Grunde sind zwingend Fixkombinationen einzusetzen. Das ist doch die Frage, die dieser Bericht beantworten soll: Ist es in der Regel erforderlich – nicht im Einzelfall, denn das kann der Arzt sowieso immer durch die vorgesehenen Gesetze im SGB V umsetzen –, eine Fixkombination anzuwenden, wenn die Indikation für beide Präparate besteht? Wir sind gerade bei der Frage: Ist das Device sozusagen das, was dann dazu führt, weil man sonst in den Studien eine generelle Überlegenheit nicht gesehen hat? Dann sehe ich dieses Argument eben nicht, weil es die so genannten modernen Devices auch für die freie Kombination gibt und man natürlich als Arzt in der Lage sein kann, ein solches Device auszuwählen, das nicht zwei völlig unterschiedliche Mechanismen hat, um dann auch dieses Problem nicht zu haben.

Prof. Dr. J. Christian Virchow: Das unterstreicht ein bisschen, dass Sie in der Materie nicht sehr tief sind. Die Problematik, um die es geht, ist nicht modern oder unmodern. Es gibt auch ganz moderne Devices, die so schlecht sind, dass sie nach zwei Monaten wieder vom Markt gekommen sind. Es gibt auch auf dem Markt Devices, die nach unserer Einschätzung sehr schlecht sind. Die Frage ist nicht, ob es unbedingt notwendig ist, sondern die Frage ist: Lläuft man Gefahr, mehr Fehler zu machen und die Therapie unsicherer zu machen, wenn man anbietet, man kann den Patienten, der eigentlich eine sichere Fixkombination haben könnte, auch auf etwas Beliebigem einstellen?

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Ich habe noch etwa zehn Wortmeldungen. Wir haben eigentlich die Zeit, die dafür zur Verfügung stand, bereits überschritten. Ich bin aber trotzdem dafür, das auszudiskutieren.

Dr. Dirk Holler: Es geht um den Punkt Schulung. Der Unterschied ist, dass eine Patientenschulung eine weitere Intervention ist, die sozusagen draufgesetzt wird. Bei der Deviceargumentation geht es darum: Wirkstoff und Device bilden erst das Arzneimittel, das insgesamt evaluiert werden muss. Das ist der Unterschied.

Henning Anders: Dem kann ich mich nur anschließen. Ich denke, Herr Kaiser, Sie greifen zu kurz. Sie sagen, es müssten Studien „Beliebige freie Kombinationen versus Fixkombinationen bei unterschiedlichen Inhalern“ vorgelegt werden, und nur solche Studien würden berücksichtigt werden. Solche Studien gibt es natürlich nicht; das wissen wir alle. Es geht doch um etwas anderes. Es geht doch darum, womit der Patient am Ende behandelt wird. Ich glaube, die Mediziner haben sehr deutlich kundgetan, es ist wichtig, dass alternative Behandlungsmöglichkeiten bestehen. Die Frage, wie sich die Device zueinander verhalten, ist hier bisher in keiner Weise systematisch untersucht worden.

Dr. Bernd Richter: Wir dürfen nicht das vergessen, was Herr Köhler gesagt hat: Ein Device ist nichts anderes als ein Interface. Was die menschliche Interfaceaktion daraus macht, das ist das Entscheidende. Insofern können wir es nicht im Geringsten von Schulungsmaßnahmen unterscheiden und trennen. Von daher brauchen wir adäquate Schulungen, die über devicespezifische Schulungen von den Studien, die gelaufen sind, weit hinausgehen.

Dr. Kai Richter: Zum Thema Device: Unter Punkt 4.1.2 beschreiben Sie sehr genau die Substanzen, die Sie betrachten, und sagen, dass es vergleichbare Dosierungen sein sollten. Dort wird in keinsten Weise das Device erwähnt, weder dass es gleich sein soll, noch dass es unterschiedlich sein soll. Sie sagten, Sie hätten es eigentlich betrachtet, aber keine Studie gefunden. Ich frage mich, warum das dort als Ein- und Ausschlusskriterium nicht erwähnt wird. Das Thema wird nicht aufgegriffen.

Dr. Thomas Kaiser: Dass es kein Ausschlusskriterium ist, also nicht geschrieben wird, es müssen gleiche Devices sein, bedeutet, wir hätten alle Studien eingeschlossen, mit jeglichen Devices. Ich gebe Ihnen völlig Recht, dass man das in der Diskussion und im Fazit mehr thematisieren muss. Herr Banik hat gesagt, es wäre kein Thema gewesen. Es wäre Thema auch dadurch geworden, wenn es solche Studien gegeben hätte. Unsere Ein- und Ausschlusskriterien haben gerade nicht verhindert, dass wir solche Studien gefunden haben, sondern, wie Herr Anders es gesagt hat, es gibt solche Studien nicht.

(Henning Anders: Eine bestimmte Art von Studien!)

Dr. Gerhard Scheuch: Ich wundere mich jetzt etwas. Ich hatte eigentlich gedacht, es wäre eine wissenschaftliche Erörterung und wir sollten Ihnen zu dem Thema Input geben. Ich fühle mich jetzt immer ein bisschen angegriffen, als wenn ich auf der einen Seite sitze und das IQWiG auf der anderen Seite. Bitte betrachten Sie das, was ich sage, als das Anbieten von Know-how, um Ihnen zu helfen.

(Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Genauso ist das gemeint!)

- Das Gefühl habe ich bis jetzt nicht gehabt.

Herr Kaiser, es geht hier nicht um modern und alt und das hat auch nichts mit der Zulassung zu tun. Selbstverständlich werden diese Medikamente mit den Wirkstoffen durch die Zulassungsstudien kommen, denn das sind randomisierte kontrollierte Studien. Bei diesen Studien werden die Patienten sehr gut geschult, eingestellt, und dann wird verglichen, ob das genauso wirkt. Das hat aber nichts damit zu tun, wie das Medikament in der Praxis wirkt. Es gibt bei den modernen Trockenpulversystemen ganz erhebliche Effizienzunterschiede. Es geht darum, dass die Patienten die beiden Wirkstoffe mit anderen Geräten nehmen, also nicht mit modernen oder alten Geräten, sondern mit anderen. Das macht schon einen Unterschied aus.

Dr. Ulrike Poller: Zur Vergleichbarkeit muss ich noch eines hinzufügen. Es gibt Ordinatoren, die nicht dosislinear sind. Die haben damals zur Zulassung in allen ihren Dosen ihre Wirkung in der angestrebten Population nachgewiesen. Für so genannte Hybridapplikationen – ich spreche explizit nicht von generischen Applikationen - ist gefordert, dass in einer Dose die Wirksamkeit, in der höchsten Dose die Safety nachgewiesen wird und ansonsten Dosislinearität. Es wird in naher Zukunft durchaus der Fall sein, dass, auch wenn man es unabhängig vom Device betrachtet, unterschiedliche Depositionen bei gleichen Wirkstoffen auf dem Markt zugänglich sein könnten.

Dr. Marion Trautmann: Das Thema „Fehlermöglichkeiten von Inhalationssystemen“ ist ja schon erörtert worden. Hier möchte ich hinzufügen: Bei allen Inhalationssystemen ist die Möglichkeit von Fehlanwendung gegeben, sodass der Patient unter Umständen keinen Effekt hat. Hier kann man unterscheiden zwischen den inhalativen Kortikoiden und den Beta-Mimetika. Während die Patienten den fehlenden Effekt von Beta-Mimetika wahrnehmen und die Anwendungen wiederholen können, wenn sie spüren, dass sie das Inhalationssystem nicht richtig angewendet haben, ist bei der Anwendung eines inhalativen Kortikoid ja keine sofortige Wirkung spürbar. Bei einer Kombination wäre es so, dass der Patient mit dem inhalativen Beta-2-Agonisten einen Wirkungseintritt nicht direkt spürt.

Prof. Dr. Dieter Köhler: Was Herr Kaiser gesagt hat, ist völlig richtig. Es gibt auf dem Markt moderne Devices, die für bestimmte Patienten viel besser sind als der Diskus oder Turbohaler. Das kann man auch beweisen. Aber wenn nicht in irgendeiner deutlichen Form, und zwar nicht nur durch Weglassen, sondern aktiv, das Statement, das ich eben abgegeben habe, in dem Bericht nicht erscheint, dann führt das dazu, was bereits jetzt der Fall ist, dass einzelne Krankenkassen mit der Kassenärztlichen Vereinigung der verschiedenen Länder bilaterale Verträge machen, wo auch die Inhalativa für Steroide drinstehen. Dann wird nur noch billigste bezahlt. Damit wird der Patient wesentlich schlechter behandelt. Ich wäre Ihnen sehr dankbar, wenn Sie Ihre Stellungnahme aktiv formulieren würden, damit das nicht passiert.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Wir kommen nun zum:

Tagesordnungspunkt 5:

Stellenwert der Meta-Analyse von Nelson und der Studie SAM30003

Dr. Beate Wieseler: Das ist eine Frage, die sich an GlaxoSmithKline richtet. Sie haben ja noch einmal die Meta-Analyse von Nelson vorgelegt. Das ist eine gepoolte Analyse der vier Studien zum Vergleich der fixen und freien Kombination Ihres Präparats. Sie weisen darauf hin, dass diese Analyse im Peakflow einen Vorteil für die Fixkombination zeigt. Wir sehen die Lungenfunktion ja nicht als patientenrelevanten Endpunkt an. Ich denke, es wird in der Meta-Analyse deutlich, dass sich der Unterschied, der sich in der Lungenfunktion gegebenenfalls zeigt, in den patientenrelevanten Punkten nicht ohne Weiteres abbilden lässt. Meine Frage lautet: Sehen Sie aus Ihrer Sicht in den patientenrelevanten Endpunkten aus dieser Meta-Analyse einen Vorteil für die Fixkombination?

Dr. Norbert Banik: Nein, die sehen wir nicht. Wir haben es ja klar aufgeführt. Die Meta-Analyse bezieht sich ja auch insbesondere auf die Lungenfunktion, die Sie – das erstaunt mich – nicht als patientenrelevanten Endpunkt sehen, aber trotzdem in die Nutzenbewertung einbezogen haben. Der Punkt, den wir gemacht haben, ging darum: Wenn Sie die Lungenfunktion einbeziehen, dann stellt sich die Frage, warum nicht die Meta-Analyse berücksichtigt werden sollte, die Sie ja bei der Literaturrecherche erkannt haben, aber sozusagen nur als Quellengrab für Literaturstellen benutzen wollen.

Zweitens sozusagen eine aus der Zulassungsstrategie hervorgegangene Entscheidung für Peakflow anstelle von FEV₁, die sozusagen auch in der entsprechenden Zulassungsguideline gleichwertig behandelt werden - Warum muss es jetzt unbedingt FEV₁ sein, welches nichtsdestotrotz in dieser Meta-Analyse von Nelson einen Trend zeigt mit einem p-Wert von 0,054?

Zusätzlich weist es zu den Trends und Signifikanzen auch signifikante Effekte in klinischen relevanten Verbesserungen des Peakflow nach.

Dr. Beate Wieseler: Wir stellen die Lungenfunktion ergänzend zu den patientenrelevanten Endpunkten dar. Das sehen auch unsere Methoden vor, denn wir können die Surrogate zusätzlich darstellen. In dieser Studie sind ja durchaus patientenrelevante Daten erhoben worden. Wir haben ja die Einzelstudien im Bericht dargestellt, haben da aber keinen Unterschied zwischen der fixen und der freien Kombination gesehen.

Die gleiche Frage gilt im Grunde genommen für die Studie SAM30003, eine unveröffentlichte Studie, die Sie uns zur Verfügung gestellt haben. Auch da die Frage: Sehen

Sie über einen Effekt in der Lungenfunktion hinaus in dieser Studie Unterschiede zwischen der fixen und freien Kombination?

Dr. Norbert Banik: Die Studie SAM30003 wurde ja von Ihnen aus der Bewertung identifiziert, aber wegen einer Stratifizierung ausgeschlossen, die in dieser Studie stattgefunden hat, und weil die Auswertung nicht komplett stratifiziert durchgeführt wurde. Unseres Erachtens ist dieser Ausschluss ungerechtfertigt, da innerhalb der Strata eine Balancierung sehr wohl existierte und somit gleiches mit gleichem verglichen werden kann. Aus methodischen Gründen ist es nicht einsichtig, weshalb sie ausgeschlossen wird. Diese Studie reproduziert sozusagen wiederum diese Lungenfunktionseffekte aus anderen Effekten, die nicht signifikant sind. Aber das nimmt ja auch nicht Wunder, dass Studien, die als Äquivalenzstudien über zwölf bis 24 Wochen angelegt sind, keine relevanten Effekte zum Beispiel in Punkto Notfalleinweisungen zeigen. Das dürfte die hier anwesenden Fachleute nicht wundern. Insofern ist das wieder das falsche Werkzeug, aber Sie können uns natürlich zu Recht vorwerfen, dass die anderen Studien nicht vorliegen.

Dr. Beate Wieseler: Zur SAM30003: Das ist in dem Zusammenhang, den wir früher diskutiert haben, eine ganz interessante Studie. Das ist nämlich eine offene RCT, die Sie, so ist es in der Einleitung dargestellt, mit dem Ziel durchgeführt haben, eine gegebenenfalls bessere Compliance zu zeigen für eine ähnliche Fragestellung, wie wir sie in Australien haben. Sie haben ja in Ihren Daten angeführt, dass Sie auch in dieser Studie eine sehr hohe Compliance in beiden Gruppen und keinen unterschiedlichen Effekt haben. Aber ich meine, das liegt auch hier an der Anlage der Studie, weil Sie eben Patienten, die compliant sind, mit Ihren Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie reinselektiert haben und weil Sie zum Beispiel die Patienten vor den Visiten angerufen und daran erinnert haben, das Tagebuch zu führen. Sie scheinen zumindest zu dem Zeitpunkt der Meinung gewesen zu sein, es wäre möglich, eine offene RCT zu machen, um diesen Vorteil zu zeigen. Die Details der Studie stehen dem jedoch entgegen, dass Sie diesen Vorteil zeigen könnten. Aber zumindest ist das grundsätzliche Design als offene RCT eigentlich das Design, was wir als zu untersuchende Fragestellung vorschlagen.

Dr. Bernd Richter: Zur Äquivalenz: Wenn man eine Äquivalenzstudie macht, dann gibt man ein Intervall vor und sagt: Wir betrachten zwei Verfahren als gleich, zum Beispiel zwei Anfälle. Natürlich kann eine Äquivalenzstudie Unterschiede zeigen. Wenn also eine Therapie besser wäre, dann würde sich das auch in der Äquivalenzstudie zeigen.

Begriffe wie Peakflow und Trend sollte man nicht benutzen, denn das hat nichts mit Wissenschaft zu tun. Das ist nicht signifikant.

(Dr. Norbert Banik: Peakflow ist signifikant!)

Trend und Borderline gehören nicht in eine wissenschaftliche Diskussion. Ich finde aber, dass ein Peakflow ein sinnvoller Lungenfunktionsparameter ist, und zwar ein sinnvollerer als die Einpunktmessung von FEV₁, weil es ein serieller Wert ist und damit die Behandlung des Patienten viel besser ist. Mich würde interessieren, ob in diesen Studien Hyperreaktivitätsmessungen gemacht worden sind. Gerade bei einer Fixkombination würde man dann doch meinen, dass vielleicht die Hyperreaktivität besser in den Griff zu bekommen ist als bei einer getrennten Kombination.

Dr. Marion Trautmann: In den vorgelegten Studien hat man das nicht untersucht. Wir haben Erfahrungen mit Hyperreaktivitätsstudien und festgestellt, dass die Ergebnisse von Zentrum zu Zentrum so stark variiert haben, dass die Ergebnisse nicht zu mitteln waren.

Eine Anmerkung zur Meta-Analyse von Nelson: Wir haben bei diesen Studien damals keine Exazerbationen als Endpunkte gehabt. In den 80er-Jahren hat man Exazerbationen eigentlich nur als Krankenhausaufenthalte oder außerplanmäßige Arztbesuche wahrgenommen und sie dann als unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Der moderne Begriff „Exazerbationen“ ist in diesen Studien noch nicht als Endpunkt herangezogen worden. Deshalb kann man hier nur eine begrenzte Aussage machen.

Prof. Dr. Torsten Schäfer: Eine Anmerkung zur Meta-Analyse, die vielleicht nicht so relevant ist, weil sie Lungenfunktionsparameter betrachtet. Es wird umso schwieriger, wenn der eine Parameter signifikant ist und der andere nicht. Aber es könnten sich noch zwei andere Probleme ergeben, die mit der Homogenität der Studien zu tun haben. Das liegt daran, dass unterschiedliche Dosierungen und verschiedene Altersgruppen gewählt worden sind. Insofern stellt sich die Frage, wie homogen und vergleichbar die Studien sind.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Ich rufe auf.

Tagesordnungspunkt 6:

Symptomorientierte Dosisanpassung versus feste Dosierung

Dr. Beate Wieseler: Dieses Thema hat sich im Laufe unserer Recherche ergeben. Wir haben bei der Sichtung der Literatur festgestellt, dass es offensichtlich unterschiedliche Philosophien bei GlaxoSmithKline und AstraZeneca gibt. Es gibt Studien, die das Budesonid/Formoterol-Präparat in einer symptomorientierten Dosierung vergleichen mit dem Fluticason/Salmeterol mit der Fixkombination in einer festen Dosierung im Rahmen der Studie. Für uns war die Frage, ob das ein fairer Vergleich ist. Um das zu klären, haben wir eine methodische Nebenfragestellung in dem Projekt aufgemacht, um uns anzuschauen, ob die symptomorientierte Dosisadaptation andere Ergebnisse liefert als eine feste Dosierung. Zu diesem Thema haben wir ausschließlich Studien mit Budesonid/Formoterol gefunden. Diese Studien haben einen Hinweis darauf gegeben, dass die symptomorientierte Dosisadaptation bessere Ergebnisse erzielt als die feste Dosierung. Wir haben deshalb den Vergleich der beiden Fixkombinationen, die in der einen Gruppe die symptomorientierte Dosisadaptation, in der anderen Gruppe die feste Dosierung verglichen haben, in die Nutzenbewertung nicht mit aufgenommen, weil wir das als einen nicht fairen Vergleich gesehen hätten. Meine Bitte an die beiden Unternehmen ist, ihre Sicht des Stellenwerts dieser beiden Therapieschemata zu erläutern.

Dr. Kai Richter: Sie haben die Therapievorgehensweise ja ein wenig beschrieben. Mich wundert, dass Sie von einem unfairen Vergleich sprechen. Was da verglichen wird, ist eine funktionelle Vorgehensweise, wie sie auch in Guidelines abgebildet ist, eine feste Tagesdosierung für einen Patienten zu geben. Dieses Konzept wurde verglichen mit einer Vorgehensweise, wo man an die Symptome adaptiert die Dosis verändert. Da ist mir nicht klar, wieso Sie von einem unfairen Vergleich sprechen. Für mich ist das ein Vergleich zwischen einer Vorgehensweise bei einer Therapie, die lange durchgeführt wurde, und einer anderen Vorgehensweise. Dort sozusagen gleiche Bedingungen in beiden Armen zu haben, würde eine ganz andere Fragestellung adressieren. Was hier adressiert werden soll, ist, ob es einen Unterschied macht, wenn man die Dosis zeitlich verändert. Um dort einen Vergleichsarm zu haben, muss man einen Vergleich mit einer festen Tagesdosierung vornehmen. Ich weiß nicht, welches Ergebnis Sie erwarten würde, wenn Sie in beiden Fällen so vorgehen würden. Der erste Schritt ist ein Vergleich mit dem Konventionellen.

Dr. Beate Wieseler: Wir haben ja dieses zweistufige Verfahren gewählt. Wir haben Studien identifiziert, in denen Formoterol/Budesonid in einem symptomorientierten Schema und Fluticason/Salmeterol in einer festen Dosierung verabreicht wurde. Da war für uns die Frage, ob das ein fairer Vergleich für den Vergleich der beiden Fixkombinationen ist. Für uns war

nicht klar, ob der Gruppenunterschied auf das Präparat oder das Dosisschema zurückzuführen ist. Deshalb haben wir versucht, die Frage zu klären, ob es zwischen diesen beiden Therapieschemata einen Unterschied gibt. Wenn es da keinen Unterschied gegeben hätte, dann hätten wir einen Unterschied in den ersten Studien auf das Präparat zurückgeführt. Da es aber einen Unterschied gab, waren die ersten Studien für uns nicht interpretierbar, und wir haben sie deshalb nicht in die Nutzenbewertung miteinbezogen.

Dr. Kai Richter: Für uns ist nicht nachvollziehbar, dass, gerade wenn man einen Unterschied sieht, man sagt, dass Vergleiche in andere Richtungen nicht mehr angestellt werden und die Daten dann nicht bewertet werden. Natürlich kann man sich die Frage stellen, ob man es noch vergleichen darf. Aber wenn man einen Unterschied sieht und dann diesen Unterschied nicht bewertet, weil man sagt, man müsste gleiche Bedingungen haben, das ist für mich wissenschaftlich nicht nachvollziehbar.

Dr. Thomas Kaiser: Das muss man noch einmal auf die Fragestellung des Berichts fokussieren, nämlich der direkte Vergleich zwischen den beiden verschiedenen Fixkombinationen, also nicht Fixkombination versus variable Kombination, sondern Fixkombination 1 versus Fixkombination 2. Die Fragestellung soll hinterher zu einer Aussage führen: Führt die Anwendung der einen Fixkombination gegenüber der Anwendung der anderen Fixkombination zu einem Zusatznutzen? Jetzt ist das Therapieschema eine Sache. Jetzt könnte man sich auch vorstellen, dass man zum Beispiel nicht nur die Fixkombination A alleine anwendet, sondern die Fixkombination A mit einer Schulung versus Fixkombination B ohne Schulung, also sozusagen eine kombinierte Anwendung von einer Therapie. Das muss man unter diesem unterschiedlichen Therapieschema auch verstehen. Wenn Sie sehen, dass die Anwendung eines bestimmten Präparates im Rahmen eines bestimmten Therapieschemas symptomorientiert besser ist als die Anwendung desselben Präparates in einem anderen Therapieschema nicht symptomorientiert, dann können Sie für die Aussage, die sich dann nur noch auf die Präparate bezieht, nicht zusätzlich auch noch die Therapieschemata sich unterscheiden lassen, weil Sie sonst bei einem Ergebnis das Ergebnis nicht zwingend auf die Präparate zurückführen können, sondern gegebenenfalls auch auf das dort angewandte Therapieschema. Das ist der Hintergrund. Damit es nicht missverstanden wird: Es ging hier nicht um die Anwendung im Rahmen des neu zugelassenen SMART-Schemas, sondern um etwas anderes. Die Studie zu betrachten, würde möglicherweise zu einem Unterschied führen, den man aber nicht mehr zwingend auf das Präparat zurückführen kann und der deshalb nicht Eingang in ein Fazit finden kann, das aussagen soll, ob das Präparat X ein Zusatznutzen gegenüber dem Präparat Y hat.

Dr. Kai Richter: Es ist ja so, dass die Beurteilung der Nebenfragestellung keinen Eingang in das Fazit in dem Vorbericht gefunden hat. Die methodische Nebenfragestellung wird ja im Fazit nicht noch einmal aufgegriffen. Sie sagten ja, das hätte man im Fazit anders darstellen können. Im Moment ist es im Fazit gar nicht dargestellt. Ich gebe Ihnen recht, dass man diese Fragestellung trennen muss, also feste Tagesdosierung versus variable von dem Vergleich der beiden Substanzen. Nicht korrekt ist aus unserer Sicht die Einengung der Fragestellung. Es geht ja um die Bewertung der fixen Kombinationen bei Asthma. Da muss auch der Vergleich zwischen den beiden Armen in den Studien zumindest beurteilt werden. Wie er interpretiert wird, ist eine andere Frage.

Dr. Dirk Holler: Die Sichtweise ist aus meiner Sicht anders. Es handelt sich im Grunde genommen bei einer unterschiedlichen Dosierung um ein Charakteristikum eines Arzneimittels. Das könnte man gegebenenfalls auch als weitere Therapieoption definieren. Auch da wieder der Link, den Sie gesucht haben, zum Thema Schulung: Das ist etwas anderes. Wenn ich ein Medikament unterschiedlich dosiere, dann ist es immer noch das gleiche Medikament. Aber dann, wenn ich eine Schulung draufsetze, ist es eine weitere Intervention. Deswegen muss man das neue Dosierungsschema gesondert betrachten.

Zu den weiteren Fragestellungen, die auch noch einmal beauftragt worden sind: Wenn ich das richtig verstanden habe, dann sollen weitere Therapieschemata mit angeschaut werden. Wie könnte so etwas aussehen?

Dr. Beate Wieseler: Das werden wir im Berichtsplan spezifizieren und zur Stellungnahme geben.

Henning Anders: Ich verstehe Ihre Auffassung überhaupt nicht, Herr Kaiser. Es geht hier um ein Präparat, das eine zusätzliche Therapieoption bietet. Diese Therapieoption blenden Sie vollständig aus. Das ist aus meiner Sicht nicht nachvollziehbar.

Dr. Thomas Kaiser: Das ist ein Missverständnis. Es geht nicht um die - da haben Sie auch genickt, Herr Richter - zusätzliche Therapieoption, die Sie durch eine Zulassungserweiterung bekommen haben, sondern es geht um die Therapieoptionen, die Sie grundsätzlich auf Basis der Zulassungssituation im Jahr 2005 mit beiden Fixkombinationen gehabt hätten. Nur um die geht es, es geht nicht um das SMART-Schema.

Henning Anders: Dann ist das, was Sie heute vorgelegt habe, schon heute veraltet. Daran lässt sich nicht rütteln.

Dr. Marion Trautmann: Eine Therapieveränderung ist ja bei uns möglich, indem man reduzieren kann. Das steht bei uns auch in der Fachinformation, dass man bei entsprechender Asthmakontrolle eine Dosisreduktion vornehmen kann. Wir empfehlen aber grundsätzlich eine Dauertherapie bis zum Erreichen eines kontrollierten Stadiums und dann die Abwägung durch den Arzt, ob eine Dosisanpassung durchgeführt werden kann.

Prof. Dr. J. Christian Virchow: Es gibt in der Vorstellung, wie man Asthma therapieren soll, gegenwärtig zwei sich gegenseitig nicht ausschließende Schulen. Die eine geht davon aus, wir wollen ein platt gebügeltes Symptombild haben, das heißt, der Patient sollte völlig beschwerdefrei sein. Die anderen sagen, der Patient sollte mit seinem Medikament in die Lage versetzt werden, Symptome so früh zu behandeln, dass sie gar nicht erst auftreten. Hier muss man sagen, dass beide Therapieverfahren für den einen und für den anderen etwas bieten. Es gibt Daten, die zeigen, dass, wenn man das Vorgehen wählt, dass man eine ganz stabile Asthmakontrolle haben möchte, es wenig Sinn macht, die Therapie in kürzeren Abständen als drei Monate zu ändern. Man sagt also, man soll in diesem Rahmen Therapieanpassungen vornehmen und nicht von Minute zu Minute. Das ist ein bisschen anders als das, was das SMART-Schema vorschlägt, das auf eine sehr gute Evidenz beruht. Hier sind die Bücher gegenwärtig noch nicht geschlossen. Man kann sich momentan nicht ausschließlich für das eine oder für das andere entscheiden.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Ich rufe auf:

Tagesordnungspunkt 7:

Dosisanpassung unter Fixkombination

Dr. Beate Wieseler: Das greift einen Punkt auf, den Herr Virchow gemacht hat. Unsere Frage an die Anwesenden ist: Gehen Sie davon aus, dass die verfügbaren

Dosiskombinationen, die es für die Fixkombinationen gibt, ausreichend sind, um die notwendigen Dosisanpassungen vorzunehmen?

Dr. Peter Kardos: Ich würde sagen, wenn man die außerordentlich flache Dosis-Wirkungskurve der Kortikosteroide berücksichtigt, wo es fast kaum messbare Unterschiede gibt bei der Verdoppelung der Dosis, dann wird man mit beiden Kombinationspräparaten, auch mit dem 3., sicherlich eine gute Dosisanpassung in jeder klinisch erdenklichen Situation erreichen können. Es ist äußerst unwahrscheinlich, dass jemand ausgerechnet 123,8 Mikrogramm Budesonid braucht. Das kann man nicht erreichen. Die Dosen, die da sind, sind also ausreichend. Sie unterscheiden sich im Übrigen auch nicht wesentlich davon, was man als freie Kombination hätte verordnen können. Hinzu kommt, die Zulassung dieser Fixkombination bedeutet keinesfalls einen Zwang für den Arzt, dass er immer bei jedem Patienten beide Substanzen verordnen muss. Die Ärzte haben durchaus die Freiheit, umzusteigen.

Dr. Ulrike Poller: Es gibt nicht nur von den zwei von Ihnen betrachteten Kombinationen drei verschiedene Dosierungen. Es steht explizit in der Fachinformation: Wenn ein Patient über längere Zeit mit der niedrigsten verfügbaren Dosis gut kontrolliert ist, dann sollte ein Umstellversuch auf eine isolierte ICS-Therapie erfolgen. Man kann also nicht nur die Dosisadaption innerhalb der fixen Kombination betrachten, sondern auch bezüglich der Asthmaschweregrade eine niedrige Option der Therapie.

Dr. Peter Kardos: Es sollte darauf hingewiesen werden, dass in den Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga ausdrücklich steht - schon vor zwei Jahren veröffentlicht -, dass man in Fällen, wo nicht beide Substanzen notwendig sind, man auf die ICS-Monotherapie herunterstufen kann. Das ist in GINA anderthalb Jahre später nachvollzogen worden. Das ist also gegeben. Wir haben ja alle Freiheiten, wenn beide Möglichkeiten auf dem Markt sind.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Wir kommen nun zum:

Tagesordnungspunkt 8:

Verschiedenes

Hier kann jeder sagen, was er möchte.

Dr. Bernd Richter: Mich würde interessieren, ob es einen Unterschied gibt, wenn ich ein Kombinationspräparat inhaliere hinsichtlich der Deposition des Kortisonanteils vor allem in tiefere Lungenabschnitte und der Effektivität, wobei ja vorher gesagt wurde, getrennt appliziert mit einer Weitung der Atemwege und dann eine Applikation später vom Kortison eine bessere Deponierbarkeit. Ist das hinfällig, oder gibt es noch Diskussionen?

Dr. Gerhard Scheuch: Es gibt Depositionsstudien. Wenn man vorher die Atemwege aufmacht und dann das Steroid einbringt, dann ist eine andere Lungenverteilung zu erwarten. Ob das eine verbesserte Wirksamkeit hat, das weiß man noch nicht, denn man weiß überhaupt nicht, wo das inhalative Kortikosteroid überhaupt landen muss. Das weiß man zwar von den Beta-Mimetika, die in die oberen Atemwege müssen, also in den Bronchialbereich, aber man weiß nicht von den Steroiden, wo der therapeutisch sinnvollste Wirkort ist. Deswegen kann man die Frage nicht beantworten.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Das weiß man nicht?

Dr. Gerhard Scheuch: Nein, das weiß man nicht.

Dr. Ulrike Poller: Aber man kann es vielleicht in naher Zukunft wissen, wenn sich eine Firma damit beschäftigt.

Prof. Dr. J. Christian Virchow: Wir haben das immer gepredigt und immer gemacht, aber man muss sagen: Es ist tatsächlich in einer Studie niemals klinisch belegt worden, dass Beta-Mimetikum erst und in zeitlichem Abstand Kortikosteroid hinterher irgendeinen klinisch merkbaren, für den Patient und für den Arzt spürbaren Benefit hat. Die klinisch wahrgenommene stärkere oder bessere Wirkung der Fixkombinationen in der Dauertherapie hat sozusagen auch eher die Vorstellung, dass man erst Beta-Mimetikum einnehmen muss

und dann Steroid hinterher, eigentlich ad absurdum geführt bzw. zur Bedeutungslosigkeit versenken lassen. Man empfiehlt das heute eigentlich auch nicht mehr.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Das wundert mich eigentlich. Es wäre ja nicht so schwierig, das zu untersuchen.

(Dr. Gerhard Scheuch: Es ist nicht ganz einfach!)

Dr. Norbert Banik: Ich möchte noch einen Punkt aus unserer Stellungnahme aufgreifen, der bis jetzt nicht auf der Agenda Platz gefunden hat. Ich würde gerne Verständnis erlangen bezüglich der Bewertung von patientenrelevanten Therapiezielen. Wir wissen ja, dass alle Bewertungen, die Sie vornehmen, post-hoc-Charakter haben. Deswegen sind wir selber keine Fans von p-Wert-Betrachtungen und Signifikanzen. Aber wir beobachten immer wieder, dass manchmal bei Bewertungen die Signifikanz gegenüber einem Trend ausgespielt oder gleichgewichtet wird. Manchmal werden Trends gegen Trends gemessen. Es ist einfach nicht zu erkennen, wie man das Ganze objektiver machen könnte und wie Sie das für sich selber als Maßstab handhaben. Können Sie uns hier Erklärungen geben?

Dr. Beate Wieseler: Wie Sie richtig sagen, haben wir das Problem, dass wir hier post-hoc auf die Daten schauen. Wir haben zusätzlich das Problem, dass in den meisten Fällen die patientenrelevanten Endpunkte die nicht primären Zielkriterien der Studien sind und wir deshalb gegebenenfalls zu kleine Fallzahlen haben, um zu einer Signifikanz zu kommen. Wir könnten uns natürlich auf den Standpunkt stellen, uns nur primäre Endpunkte anzuschauen. Dann hätten wir noch weniger Belege, als wir sowieso schon haben. Wir versuchen im Grunde genommen, aus den Daten das herauszuholen, was drin ist, indem wir auch auf die sekundären Endpunkte schauen. Das heißt, wir schauen zunächst auf die Signifikanz. Wenn die Signifikanz nicht gegeben ist, versuchen wir, zumindest darauf zu schauen, ob wir einen potentiell klinisch relevanten Unterschied sehen. Wir würden das natürlich nicht als Beleg werten, wenn das nicht signifikant ist, aber zumindest als Hinweis. Im Grunde genommen ist es ein Versuch, trotz dieser unbefriedenden Situation, dass wir für die patientenrelevanten Endpunkte in der Regel keine primären Zielkriterien haben, diese Daten doch noch zu interpretieren. Es ist richtig, dass das teilweise subjektiven Charakter hat. Aber die Alternative wäre, sich auf die Signifikanzen zurückzuziehen und diese Daten nicht zu nutzen.

Dr. Norbert Banik: Sie ordnen also die Signifikanz höher ein als die pure Trendbetrachtung. Dann weiß ich nicht, warum die Bewertungen in diesen Fällen so unterschiedlich ausgehen.

Wenn es signifikante Vorteile gibt, dann sagt man, das ist nicht belastbar, und wenn es Trends gibt, dann sagt man, dann sind die Trends nicht belastbar. Man kann also nicht vorhersehen, was wann herauskommen wird.

Dr. Thomas Kaiser: Bei grundsätzlich ansonsten gleich belastbaren Daten, zum Beispiel auch durch die Art der Erhebung - es geht ja nicht nur um Signifikanz, sondern auch um eine Ergebnisunsicherheit, die sich generell in einem solchen Parameter befindet, zum Beispiel weil die Erhebung nicht besonders valide ist -, würden wir eine Signifikanz höher bewerten als einen Trend. Aber zur Interpretation eines beobachteten Signifikanzunterschieds gehört natürlich mehr, als nur auf den p-Wert zu schauen, sondern auch zu schauen, ob man etwas zu einer klinischen Relevanz, zu einer Erhebungsmethodik und dazu sagen kann, welche Ergebnissicherheit diese Studien für sich genommen haben.

Wir stellen ja extra unsere Ergebnisse als Vorbericht zur Stellungnahme zur Verfügung. Das heißt, wenn Sie an einzelnen Punkten denken, dass die Beurteilung, die wir vorgenommen haben, nicht gerechtfertigt ist, zum Beispiel man würde Signifikanz und Nichtsignifikanz gegeneinander ausspielen, dann bitten wir Sie darum, uns auf solche Dinge hinzuweisen, damit man in dem Abschlussbericht so etwas berücksichtigen kann. Dann müssen wir hinterfragen, ob das, was wir dort gemacht haben, durch die Ergebnisunsicherheit einer bestimmten Studie begründet ist oder nicht. Dafür dient ja das Stellungnahmeverfahren.

Dr. Beate Wieseler: Es ist natürlich so, dass wir das Ganze im Kontext sehen. Wir haben ja eine Reihe von Parameter, die erstmal die Symptomatik abbilden. Wenn wir an einer Stelle in einer Studie einen signifikanten p-Wert sehen, dann werten wir das nicht als abschließenden Beleg, wenn alle anderen Parameter keinen Unterschied zeigen.

Dr. Ulrike Poller: Das IQWiG hat ja unterschieden zwischen grobe, keine und leichte Mängel. Es kam bei einer Studie mit keinen Mängeln eine Signifikanz heraus. Dies wurde widerlegt durch eine Studie mit groben Mängeln. Wie wurde die Gewichtung Ihrer Mängelentscheidung in Ihre Analyse einbezogen?

ICS hat eine ganz flache Dosis-Response-Kurve und eine flache Dosis-Wirkungs-Kurve, Beta-2-Mimetika genauso. Im direkten Vergleich zwischen den beiden analysierten fixen Kombinationen wurde festgestellt, dass es zwischen Symbicort und dem Glaxo-Präparat keinen Unterschied gibt, aber bei Symbicort wurden zwei unterschiedliche Dosierungen verwendet. Da fragt man sich natürlich, wie eine gleiche Dosierung von Viani mit

unterschiedlichen Dosierungen von Symbicort trotzdem eine identische Wirkung hervorrufen kann.

Dr. Beate Wieseler: Zu Frage 1: Das betrachten wir sehr differenziert. Die Studie von Bateman hat grobe Mängel, weil es da zu einem Publikationsmangel gekommen ist. Und zwar wurde in der Journal-Publikation im Abstract die Daten des primären Endpunkts unklar interpretiert. Das ist ein Publikationsmangel, der im Grunde genommen aber die Validität der Auswertung nicht infrage stellt. Deshalb hatte das auf unsere Interpretation des Ergebnisses keinen Einfluss.

Den zweiten Punkt, die unterschiedliche Dosierung, müssten wir uns noch mal anschauen. Das ist mir nicht erinnerlich.

Dr. Ulrike Poller: Ich weiß nicht genau, welche Studien. In der einen Studie wurde Symbicort zweimal täglich zwei Inhalationen gegeben und in der anderen zweimal täglich eine Inhalation. Viani ist in der gleichen Dosierung gegeben worden. Es ist festgestellt worden, dass keine Unterschiede vorhanden sind.

Prof. Dr. J Christian Virchow: Wenn man zu dem Schluss kommt, dass die freie Kombination identisch wirksam ist wie die fixe Kombination, dann bietet dies natürlich Patienten wie Ärzten entgegen dem, was wir immer gepredigt haben, nämlich dass wir Asthma und COPD trennen sollen, die Möglichkeit, in Zukunft sein Asthma in ein COPD umzuwandeln, um weiterhin Fixkombinationen zu bekommen. Das würden wir gerne vermeiden.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Wir gehen nicht davon aus, dass, sollte der Gemeinsame Bundesausschuss aus unserem Bericht eine Richtlinienentscheidung ableiten, dann die Ärzte versuchen werden, das zu umzugehen. Das würde ja keinen Sinn machen.

Prof. Dr. Ralf Wettengel: Es geht nicht nur darum, dass die Ärzte umetikettieren, um nicht erstattungsfähige Fixkombinationen verschreiben zu können, sondern dass es de facto häufig Überschneidungen zwischen Asthma und COPD oder beides beim gleichen Patienten gibt. Dieses diagnostische Problem besteht in der Tat und könnte zu Verwirrungen führen. Wir haben in unserer Stellungnahme darauf auch hingewiesen.

Henning Anders: Ich kann aus Unternehmenssicht nur unterstreichen, was Herr Virchow sagt. Es ist ja so, dass die Fixkombination für beide Indikationsgebiete zugelassen ist. Wenn es aufgrund der Nutzenbewertung dazu kommen sollte, dass Preisabsenkungen für eine Indikation notwendig sind, dann müsste man für derartige Präparate theoretisch eine Zwei-Preis-Strategie fahren, was praktisch im Markt nicht möglich ist. Insofern muss man eine umfassende Bewertung der Therapiegebiete vornehmen und man sollte nicht isoliert sich bestimmte Themen herausuchen.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Das hat aber etwas mit der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschuss zu tun. Das betrifft ja viele Berichte, die wir machen, wo wir nur eine Indikation betrachten.

Henning Anders: Das ist eine Frage, die vom Gemeinsamen Bundesausschuss und vom IQWiG einmal grundsätzlich überdacht werden sollte.

Wir hatten kurz die Frage angesprochen, auf welcher gesetzlichen Grundlage dieser Abschlussbericht erstellt wird. Möglicherweise kommen wir in einen Split, nämlich dass der weitere Bericht zu SMART und Foster auf der neuen gesetzlichen Grundlage erfolgt, während wir hier einen Bericht auf der alten gesetzlichen Grundlage mit aus meiner Sicht erheblichen unterschiedlichen Verfahrensanforderungen haben. Aber das ist der Wille des IQWiG, das so durchzuführen?

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Wir werden uns selbstverständlich an die geltenden Gesetze halten. Das wird bedeuten - das ist kongruent mit unserer Methodenänderung im Dezember 2006 -, dass wir jetzt die Diskussion der Berichtspläne und Vorberichte trennen werden, die bis jetzt zusammen war. Das hat Vor- und Nachteile. Vielleicht werden wir das in einigen Jahren wieder zusammenlegen, weil es einfacher ist.

Dr. Peter Kardos: Es wäre furchtbar, wenn es dazu kommen würde, dass ich einem Patienten kein Viani oder Symbicort verschreiben darf, weil die neuen Richtlinien das nicht erlauben, und der Patient antwortet: Aber mein Nachbar hat das, dem wurde es verschrieben, der hat nämlich COPD. - Das ist völlig unvermittelbar. Anstatt zu behandeln und zu beraten, werden wir Ärzte dazu gezwungen, den Patienten sozusagen nicht umsetzbare bürokratische Regelungen zu erklären. Davon würde niemand profitieren.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Das ist sicherlich kein schönes Szenario. Man müsste vernünftigerweise verhindern, dass es zu einer Ungleichbehandlung von Patienten kommt.

Dr. Steffen Wahler: Ich habe mich in unserem Hause nach den Kosten erkundigt. Nach unserer Interpretation des Gesetzes ist es so, dass die Frage der Kosten bei den reinen Nutzenbewertungen im Gesetz steht. Die Berücksichtigung der Kosten gilt sowohl für die Kosten-Nutzen-Bewertung als auch für die reine Nutzenbewertung. Von daher müsste der Bericht aus Kostensicht noch einmal aufgerollt werden. Ich glaube, dass Sie das falsch interpretieren. Die Kosten gelten für beide Sorten der Berichte; das macht ja auch in gewisser Weise Sinn.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Ich kann mich nur wiederholen. Das Institut wird tätig auf Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses oder des Bundesministeriums für Gesundheit. Der Auftrag, den wir jetzt hier besprechen, ist eine Bewertung des Nutzens und nicht des Kosten-Nutzen-Verhältnisses. Darüber hinaus steht im Gesetz, dass das Institut zum Nutzen- oder zum Kosten-Nutzen-Aspekt tätig werden kann.

Dr. Steffen Wahler: Vielleicht sollten wir beide noch einmal das Gesetz lesen. Die materiellen Kriterien der Nutzenbewertung oder der Kosten-Nutzen-Bewertung sind ja zusammenfassend. Da steht auch die Berücksichtigung der Kosten drin. Es gibt ja neue materielle Kriterien, und die gilt es in irgendeiner Form zu berücksichtigen. Da sind eben auch die Kosten bei der reinen Nutzenbewertung drin, und die gilt rückwirkend ja ab 1. April. Von daher glaube ich, dass Sie einem Irrtum unterliegen. Das sollten Sie mit einem Sozialrechtler klären.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Das werden wir klären. Wir haben ja mehrere Gespräche mit Fachjuristen, die sich mit nichts anderem beschäftigen als mit der Interpretation klarer Gesetze. Meiner Meinung nach ist das Gesetz in diesem Punkt nicht unklar, sondern sehr eindeutig formuliert; in anderen Punkten mag das anders sein. Außerdem bezieht sich Ihr Einwand nicht auf uns, denn der Satz lautet, dass das Institut entweder bezüglich Nutzen oder Kosten-Nutzen beauftragt werden kann. Die Beauftragung liegt ja nicht in unserem Bereich, sondern im Bereich des Gemeinsamen Bundesausschusses oder des Ministeriums. Das Gesetz regelt dort die Beauftragung, und die Beauftragung ist nicht die Ausführung des Auftrags.

Dr. Steffen Wahler: Der Auftrag ist aber im Gesetz materiell beschrieben. Von daher ist es nicht irgendein willkürlicher Auftrag, der getätigt werden kann, sondern es ist dezidiert gesagt, was Sie zu tun haben, unabhängig von dem, was Sie im Methodenpapier beschreiben oder nicht. Die materiellen Kriterien hat der Gesetzgeber vorgegeben, unabhängig von den Methoden.

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Das werden wir noch getrennt diskutieren. Das ist vielleicht etwas außerhalb des Fokus des Asthmas. Das ist eine grundsätzliche Problematik, wie wir mit dem neuen Gesetz umgehen. Dazu gibt es in nächster Zeit verschiedene Gespräche, auch eine juristische Tagung.

Ich bedanke mich für die disziplinierte, inhaltlich interessante, sicher weiterführende und uns auch helfende Diskussion. Ich wünsche allen einen guten Heimweg. Vielen Dank.

ANHANG J: STELLUNGNAHMEN ZUM VORBERICHT

A. Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Organisationen	Seite
1. Ärztesgruppe Lungenfunktionsdiagnostik e.V.	278
2. AstraZeneca GmbH	282
3. Berufsverband der Pneumologen in Sachsen	293
4. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	296
5. Bundesverband der Pneumologen	304
6. Deutsche Atemwegsliga	308
7. Deutscher Allergie- und Asthmabund	314
8. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	320
9. Novartis Pharma GmbH	330
10. Patientenliga Atemwegserkrankungen e.V.	336
11. Schwarz Pharma Deutschland GmbH	341
12. Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	345
B. Stellungnahmen von Einzelpersonen	
13. Prof. Dr. Dr. Christian Dierks	353
14. Dr.H.-Peter Dirks	360
15. Dr. Andreas Korupp	363
16. Dr. Klaus Kröpelin	365
17. Dr. Gerhard Scheuch	368
18. Prof. Dr. Michael Schmidt	372
19. Prof. Dr. J. Christian Virchow	375

A. Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Vereinigungen

1. Ärztegruppe Lungenfunktionsdiagnostik

Autoren:

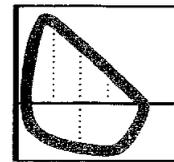
Dr. med. Harald Mitfessel

Adresse:

Greesbergstr. 7

50668 Köln

Ärztegruppe Lungenfunktionsdiagnostik e.V. · Greesbergstraße 7 · 50668 Köln



ÄRZTEGRUPPE
LUNGENFUNKTIONS
DIAGNOSTIK e.V.

www.lufu.de

IQWiG
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki
Dillener Str. 27

05. Februar 2007

1. Vorsitzender
Dr. med. Harald Mifessel
Internist, Pneumologe,
Allergologie, Umweltmedizin
42853 Remscheid
Geschäftsstelle
Greesbergstraße 7
50668 Köln
Fax 02 21-1 67 99 17

51105 Köln

EINGEGANGEN 08. Feb. 2007

⇒ T.U.

Betr. Stellungnahme zum Vorbericht vom 2.1.2007 des IQWiG (Auftrag A 05/13)
der Ärztegruppe Lungenfunktionsdiagnostik e.V.:
„Fixe Kombination aus Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2- Rezeptoragonisten
zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale“

Sehr geehrter Herr Professor Sawicki,

die Ärztegruppe Lungenfunktionsdiagnostik e.V. hat Ihren Vorbericht zur inhalativen Therapie bei Asthma bronchiale zur Kenntnis genommen und auf ihrer Jahrestagung in Düsseldorf am 20.1.2007 ausgiebig diskutiert sowie eine Stellungnahme entschieden.

Die Ärztegruppe Lungenfunktionsdiagnostik e.V. existiert seit 1990 mit einem Lungenfunktionsdiagnostik-Referentenpool bestehend aus 74 Pneumologen und 16 Pädiatrischen Pneumologen aus Klinik und Praxis in Deutschland. Seit Bestehen wurden ca. 50000 Ärzte, Arzthelferinnen und Krankenschwestern in Lungenfunktionsdiagnostik und Behandlungsmöglichkeiten für Asthma und COPD in insgesamt 2300 Kursen u.a. auch auf allen namhaften Kongressen (MedCongress Baden-Baden, Medica Düsseldorf, Practica Bad Orb, Deutscher Ärztekongress Berlin...) weitergebildet.

Schirmherrschaften bestehen durch die Deutsche Atemwegsliga e.V. (DAL) und die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. (GPP).

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) führt derzeit eine Nutzenbewertung einiger Arzneimittel bei Asthma bronchiale durch. Der veröffentlichte Vorbericht des IQWiG behandelt Fixkombinationspräparate aus Kortikosteroiden (ICS) und langwirksamen Beta-2-Mimetika (LABA).

Es wurden die Präparate Atmadisc, Viani und Symbicort mit den freien Kombinationen verglichen. Die Bewertung erfolgt im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und kommt zu dem Entschluss, dass sich keine Hinweise für eine konsistente klinisch relevante oder statistisch signifikante Überlegenheit eines der auf dem Markt befindlichen fixen Kombinationspräparate ergeben.

- 2 -

Es ist unbestritten, dass die zusätzliche Gabe von langwirksamen Beta-2-Mimetika zur Basistherapie mit inhalativen Steroiden die klinische Symptomatik und die Lungenfunktion verbessert, die Zahl der Exacerbationen und den Verbrauch an kurzwirksamen Beta-Mimetika verringert.

Von daher sind auch in den diversen Asthmaleitlinien die fixen Kombinationen ab dem Schweregrad III aufgeführt. In den Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga e.V. werden die fixen Kombinationen auf Grund verbesserter Therapietreue ausdrücklich empfohlen.

GINA verweist in den aktuellen Guidelines ausdrücklich auf die Fixkombinationen: „Use of a combination rapid and long-acting inhaled β 2-agonist (e.g., formoterol) and an inhaled glucocorticosteroid (e.g., budesonide) in a single inhaler both as a controller and reliever is effecting in maintaining a high level of asthma control and reduces exacerbations (Evidence A)“

Die praktische Erfahrung der 90 Mitglieder der Ärztesgruppe Lungenfunktionsdiagnostik-Referenten, die als Fachärzte gerade mit der Behandlung dieser Patientengruppe beauftragt sind, haben eindeutig ergeben, dass sich seit Einführung der fixen Kombinationen bei gleichzeitiger Gabe der antiinflammatorischen Therapie mit LABA's Behandlungsfehler verhindern lassen, wie sie in der freien Kombinationstherapie entstehen können. Kortikoide als antiinflammatorische Komponente werden gern und häufig von Patienten vernachlässigt und vorzeitig abgesetzt, um dann nur die Behandlung der Symptome mit einem Beta-2-Mimetika durchzuführen.

IQWiG räumt als möglichen Vorteil einer fixen Kombination von Medikamenten im Vergleich zur freien Kombination der einzelnen Substanzen eine mögliche Verbesserung der Compliance der Patienten ein, verlangt jedoch zur Beurteilung des generellen Nutzens bzw. Schadens randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, double-dummy Studien.

Unbestritten ist, daß Asthmaexacerbationen in kontrollierten Studien unter leitliniengerechter Asthmatherapie seltene Ereignisse sind. Dennoch sind sie für den Betroffenen in der Regel „klinisch relevant“, auch wenn die Häufigkeit dieser Ereignisse „statisch nicht signifikant“ vermehrt ist. Ebenso unbestritten ist, daß für die niedrige Inzidenz akuter Exazerbationen in erster Linie die konsequente Anwendung inhalierbarer Kortikoide in ausreichender Dosierung verantwortlich ist.

Die Versorgung der Asthmapatienten mit inhalierbaren Kortikoiden ist jedoch auch in Deutschland noch stark verbesserungswürdig (AIRE – Studie, Rabe et al., Eur.Respir.J. 16, 2000, 802-7). Hierzu trägt mit Sicherheit auch die Tendenz der Patienten mit bei, Medikamente, deren Wirkung nicht offensichtlich sind, wegzulassen. Von daher ist die Feststellung tatsächlich trivial, dass alle Maßnahmen, die zur Verbesserung der konsequenten Anwendung der inhalierbaren Kortikoide führen, auch eine Verbesserung der Ergebnisse der Asthmabehandlung nach sich ziehen. Diese Frage ist jedoch einer kontrollierten Studie grundsätzlich nicht zugänglich, da der Einschluß in eine Studie per se schon zu besserer Compliance und besseren Behandlungsergebnissen führt wie auch jeweils in der Placebo -Gruppe.

Da durch die vom IQWiG gewählte Form der Recherche ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien berücksichtigt werden, ist die Möglichkeit vergeben worden, relevante Publikation zur Therapietreue (Compliance) und zur Lebensqualität zu identifizieren. Dies steht im Gegensatz der methodischen Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), dem Kontrollorgan des IQWiG, der zurecht die Einbeziehung von Aspekten zur Compliance und Lebensqualität und die Berücksichtigung sämtlicher zur Verfügung stehenden Evidenzen verlangt. Das IQWiG weist auf die Gefahr hin, daß bei fixer Kombination ICS nur bei gleichzeitiger Indikation von LABA eingesetzt bzw. überflüssige und mit Nebenwirkungen verbundene Begleittherapie wegen nicht getrennter Dosisanpassung der Einzelkomponenten in Kauf genommen würden, erkennt aber auch die Gefahr, dass eine Basistherapie mit ICS bei getrennter Applikation von ICS und LABA gefährdet ist, wenn die Patienten ausschließlich auf die schneller wirksamen, symptomlindernden LABA zurückgreifen.

Die Praxis belegt, dass entscheidend für den Behandlungserfolg eine bestmögliche Compliance ist, und für oben genannte Patienten fixe Kombinationen durch Sicherstellung gleichzeitiger Gabe von antiinflammatorischen und bronchodilatatorischen Substanzen vorteilhaft sind. Ungeachtet jeglicher Studienlage und Evidenz-Philosophie lässt sich aus jahrzehntelanger pädiatrisch-pneumologischer Tätigkeit und Erfahrung feststellen: Heranwachsende und pubertierende Jugendliche sind ausgesprochen medikamentenunwillig und -untreu. Speziell bei dieser Patientengruppe bieten die angesprochenen Kombinationspräparate leider viel zu häufig die einzige Möglichkeit einer vernünftigen medikamentösen Intervention. Publierte Studiendaten zum Nutzen dieser Präparate unter Alltagsbedingungen sind von daher zu berücksichtigen.

Die vom IQWiG vertretene Auffassung: „die verbesserte Compliance an sich ist jedoch kein partieller relevanter Nutzen, ein Vorteil entsteht erst, wenn es durch die verbesserte Compliance zu besseren Ergebnissen diesbezüglich patientenrelevanter Endpunkte kommt“ , ist nicht nachvollziehbar auf Grund der klar erkennbaren Vorteile auch bei fehlendem Studiennachweis. Diese Argumentation würde bewährte Kombinationstherapien auch in anderen Indikationen in Frage stellen!

Um nicht eine weitere realitätsferne Bewertungsmethodik (ausschließlich randomisierte klinische Studien) zur Beurteilung einer nicht ausreichenden Therapiewirksamkeit von Asthmatikern abzubilden, besteht erheblicher Ergänzungsbedarf. Patientenorganisationen, Fachgesellschaften und Experten müssen mit ihren diesbezüglichen Stellungnahmen berücksichtigt werden. Des weiteren wurden nicht alle fixe Kombinationen geprüft und untersucht, wie Kombinationen der Wirkstoffgruppe Beclomethasondipropionat und Formoterol (Handelsname Foster, Inuvair), so dass ein unvollständiges Ergebnis vorliegt.

Die in der Ärztgruppe Lungenfunktionsdiagnostik e.V. zusammengeschlossenen Pneumologen und Pädiatrischen Pneumologen betonen ausdrücklich, dass sie die Fixkombination aus inhalierbaren Kortikoiden und langwirksamen Betamimetika für eine unverzichtbare Bereicherung der therapeutischen Optionen insbesondere in der Behandlung des mittelgradig-schweren und schweren Asthma bronchiale halten.

Wir warnen vor einer einseitigen Nutzenbewertung, die zur Benachteiligung von betroffenen Patientenschicksalen führen könnte bei evtl. Empfehlungen mit daraus resultierender Ordnungsrelevanz.

Hinter allen wissenschaftlichen Untersuchungen darf niemals der chronisch kranke Mensch vergessen werden, an den die Krankheit und ihre Behandlung besondere Anforderungen stellt. Jede Vereinfachung der Behandlung zieht für ihn einen deutlichen Gewinn an Lebensqualität und Selbständigkeit nach sich und bei der potentiell tödlichen Erkrankung Asthma eben auch ein höheres Maß an Sicherheit.

Die Ärztgruppe Lungenfunktionsdiagnostik e.V. appelliert an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, den Vorbericht in dieser Form zurückzuziehen und auf eine Stellungnahme zu fixen Kombinationen von langwirksamen Betamimetika mit inhalierbaren Kortikoiden zu verzichten, bis belastbare Daten vorliegen.



Dr. med. Harald Mitfessel

1. Vorsitzender der Ärztgruppe Lungenfunktionsdiagnostik e.V.

2. AstraZeneca GmbH

Autoren:

Mark Fladrich, Geschäftsführer

Henning Anders, Vice President Corporate and Legal Affairs

Prof. Dr. Micheal Höcker, Vice President Medical

Dr. Kai Richter, Director Medical Affairs Primary Care

Dr. Dirk Holler, Senior Manager Health Economics

Adresse:

AstraZeneca GmbH

Henning Anders

Tiusdaler Weg 183

22880 Wedel

Schriftliche Stellungnahme zum Vorbericht A05-13:

Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale

AstraZeneca GmbH, 14.02.2007

1 Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

1.1 Folgende Studien sind aufgrund der Abbildung der Alltagswirksamkeit für die Bewertung relevant

Durch die Methodik der Studienauswahl (s. Abschnitt 3.) wurden folgende, für die Beurteilung der fixen Kombinationen zur Behandlung des Asthma bronchiale relevante, Studien nicht benannt:

1) Marceau 2006: Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie über den Zeitraum von drei Jahren bei 5118 Asthmapatienten. Die Daten belegen eine höhere Therapiepersistenz und -adhärenz für die fixe Kombination im Vergleich zur freien Kombination von inhalativen Steroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten bei einem gleichzeitig verminderten Risiko für das Auftreten von Asthmaexazerbationen.

2) Stempel 2005: Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie bei 3503 Asthmatikern über den Zeitraum von zwei Jahren, bei welcher sich eine bessere Therapieadhärenz für die Behandlung mit einer fixen Kombination im Vergleich zu freien Kombinationen zeigte.

3) Stempel 2006: Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie über 18 Monate bei 9192 Kindern und Jugendlichen mit Asthma. Die Ergebnisse zeigen für die fixe Kombination eine bessere Asthmakontrolle im Vergleich zu anderen Therapieoptionen.

4) Godard 2005: Es handelt sich um eine Querschnittsuntersuchung zur Asthmakontrolle bei 16580 Patienten. Hierbei zeigte sich, dass die fixe Kombination und die Compliance als Faktoren die Asthmakontrolle beeinflussen.

Das Therapietreue eines Patienten (Compliance) bei Gebrauch von einem oder zwei separaten Inhalern bei einer unterschiedlichen Anzahl von Inhalationen kann nicht als identisch vorausgesetzt werden.

Zusammenfassend belegen die Studien einen Vorteil für fixe im Vergleich zu freien Kombinationen für den Parameter Adhärenz der Behandlung des Asthma bronchiale mit inhalativen Steroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten und eine damit verbundene bessere Asthmakontrolle.

1.2 Folgende Studien sind aufgrund des Amendments zum Berichtsplan für die Bewertung relevant

Die Fragestellung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) umfasst aufgrund des Amendments zum Berichtsplan vom 30.06.2006 den Vergleich der fixen inhalativen Kombination im Therapieschema der festen Dosierung mit dem Therapieschema der symptomorientierten Dosisadaptation. Feste Dosierung meint in diesem Zusammenhang eine unveränderte Tagesdosierung der fixen Kombination. Therapieschemata der symptomorientierten Dosisadaptation umfassen sowohl die Therapiekonzepte Adjustable Maintenance Dosing (im Folgenden AMD genannt) als auch Symbicort® Turbohaler® zur Erhaltungs- und Bedarfstherapie (Symbicort Maintenance and Reliever Therapy, im Folgenden SMART genannt).

- Das vom IQWiG bewertete AMD-Konzept ist dadurch charakterisiert, dass die fixe Kombinationstherapie aus Budesonid/Formoterol nach einem symptomorientierten Dosierungsplan verabreicht wird. Im Gegensatz zur fixen Standarddosierung können Patienten bei Verschlechterung des Asthmas die Erhaltungsdosis für einen bestimmten Zeitraum verdoppeln bzw. vervierfachen und bei guter Symptomkontrolle dementsprechend wieder reduzieren. Der Gebrauch von Notfall-/Bedarfsmedikation ist gestattet.
- Das SMART-Konzept ist dadurch charakterisiert, dass die fixe Kombinationstherapie aus Budesonid/Formoterol in einer niedrigen Dosierung als Erhaltungstherapie gegeben wird, die Patienten aber symptomorientiert bei Bedarf weitere Hübe der fixen Kombination inhalieren – anstatt des Gebrauchs von anderer Bedarfsmedikation bzw. kurz wirksamer Bronchodilatoren. Das Therapiekonzept SMART stellt eine Weiterentwicklung des AMD-Konzeptes dar und ist am 06. Oktober 2006 in Deutschland zugelassen worden. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass Steroide in der Monotherapie derzeit keine Zulassung für die Anwendung im Bedarfsfall haben.

Bei beiden Therapiekonzepten handelt es sich um ein symptomorientiertes Therapieschema, so dass aufgrund der im Amendment formulierten Fragestellung sowohl entsprechende Studien zu den Therapiekonzepten AMD als auch zu SMART einzuschließen sind.

Es handelt sich insbesondere um zwei Studien (O'Byrne 2005, Rabe 2006a) zum Vergleich der fixen Kombination Budesonid/Formoterol zur Erhaltungs- und Bedarfstherapie (SMART) vs. fixe Kombination Budesonid/Formoterol, sowie eine Studie (Vogelmeier 2005) zum Vergleich der fixen Kombination Budesonid/Formoterol zur Erhaltungs- und Bedarfstherapie (SMART) vs. fixe Kombination Fluticason/Salmeterol.

Eine erste Literaturrecherche durch das IQWiG wurde am 12.10.2005 durchgeführt. Bei langer Projektdauer wird in der Regel eine Nachrecherche vorgenommen, um neu veröffentlichte Studien ebenfalls berücksichtigen zu können. Diese wurde vom IQWiG am 06.07.2006 für den Zeitraum 10/2005 bis 06/2006 durchgeführt.

Unklar ist, weshalb in dem langen Zeitraum zwischen der Nachrecherche am 06.07.2006 und der Veröffentlichung des Vorberichts am 18.01.2007 keine weitere Nachrecherche erfolgte. Der Arbeitsaufwand für die zusätzliche Integration dieser Studien dürfte nicht mehr als ein bis zwei Monate betragen. Zwischen der Zulassung am 06.10.2006 und der Veröffentlichung des Vorberichts wäre somit ausreichend Zeit gewesen, ein weiteres Literaturscreening durchzuführen und die relevanten Studien zu ergänzen (s. Abschnitt 3.1).

Bereits mit den durchgeführten Literaturrecherchen hätten zwei der genannten Arbeiten (O'Byrne 2005, Vogelmeier 2005) identifiziert werden müssen. Es sind keine Gründe für einen Ausschluss genannt worden.

1.2.1 Fehlende Studien zum Vergleich der Fixkombination Budesonid/Formoterol mit Erhaltungs- und Bedarfstherapie (SMART) vs. Therapieschema mit fester Dosierung

Zugunsten der SMART-Therapie war im Hinblick auf patientenrelevante Zielgrößen zur Asthma-Symptomatik (Symptom Score, Anzahl der Nächte ohne Erwachen, Anzahl von Inhalationen der Bedarfsmedikation) in den Studien von O'Byrne 2005 und Rabe 2006a eine Reihe von statistisch signifikanten Unterschieden zu erkennen.

Zur Reduktion der Häufigkeit und des Schweregrads von Exazerbationen wurde in beiden Studien eine statistisch signifikante Überlegenheit der Behandlungsgruppe mit SMART-Therapie im Vergleich zur Behandlungsgruppe mit fester Dosierung aus Budesonid/Formoterol festgestellt. Auch das Risiko in Bezug auf Notfallweisungen und stationäre Aufenthalte verringerte sich statistisch signifikant zugunsten der SMART-Therapie.

Wie auch im IQWiG-Vorbericht erwähnt, ist die Zielgröße „Häufigkeit von Exazerbationen“ für die Patienten besonders relevant. Deshalb sind die Ergebnisse der Studien zu Symbicort SMART® in die Nutzenbewertung zum Stellenwert der fixen Kombinationen bei Asthma bronchiale einzubeziehen.

Das aktuelle Update der internationalen Therapierichtlinien zur Behandlung des Asthma stellt mit einem Evidenzgrad A (O'Byrne 2005, Rabe 2006b, Scicchitano 2004, Vogelmeier 2005) fest, dass die fixe Kombination in der Anwendung als Erhaltungs- und Bedarfstherapie zu einer Reduktion von Asthmaexazerbationen und Verbesserung der Asthmakontrolle bei einer relativ niedrigen Dosis von inhalativem Kortikosteroid und langwirksamen Beta-2-Agonisten führt.

Für die Therapie mit Symbicort SMART® waren Art und Ausmaß der unerwünschten Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen in beiden Studien ähnlich. Die PEF-Werte (Peak Expiratory Flow) am Morgen und am Abend gemessen und die FEV₁-Werte (Forced Expiratory Volume) hatten sich jeweils in der SMART-Gruppe statistisch signifikant stärker verbessert als in der Gruppe mit der festen Tagesdosis einer Kombinationstherapie.

1.2.2 Fehlende Studie zum Vergleich der fixen Kombination Budesonid/Formoterol in der Erhaltungs- und Bedarfstherapie (SMART) vs. feste Dosierung der fixen Kombination Fluticason/Salmeterol

In der Studie von Vogelmeier 2005 zeigte die SMART-Therapie gegenüber der festen Tagesdosierung aus Fluticason/Salmeterol einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich eines deutlich geringeren Gebrauchs von Bedarfsmedikation bei Patienten mit Erhaltungs- und Bedarfstherapie aus Budesonid/Formoterol. Die Häufigkeit des Auftretens von schweren Exazerbationen war statistisch signifikant geringer zugunsten der SMART-Therapie. Unerwünschte Ereignisse unterschieden sich nicht nennenswert zwischen den Behandlungsgruppen. Die Lungenfunktionswerte nach Bronchodilatation gemessen als FEV₁ verbesserten sich statistisch signifikant zum Vorteil der SMART-Therapie.

2 Bewertung und Interpretation der im Vorbericht in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien

2.1 Ergebnisse zum Vergleich der Kombination Budesonid/Formoterol mit symptomorientierter Dosisadaptation (AMD) vs. feste Dosierung der fixen Kombination Budesonid/Formoterol (sog. „Methodische Nebenfragestellung“).

Das IQWiG hat als Nebenfragestellung die fixe Kombination von „Budesonid/Formoterol (AD)“ nur im Hinblick auf den Parameter Exazerbationen bewertet (IQWiG 2007, S. 21). Gründe für die unterlassene Bewertung weiterer patientenrelevanter Zielgrößen wie in den Abschnitten zur Hauptfragestellung werden nicht genannt.

In zwei der vom IQWiG diesbezüglich bewerteten Studien wurde hinsichtlich der Exazerbationen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Therapieschemas der symptomorientierten Dosisadaptation gefunden. In der Zusammenfassung der Ergebnisse sowie dem Fazit finden diese Unterschiede jedoch keine Erwähnung. Es ist zu fordern, dass die Ergebnisse der Beurteilung der symptomadaptierten Dosierung mit fixen Kombinationen zu den Ergebnissen der alleinigen Fragestellung fixe vs. freie Kombination von inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten in Beziehung gesetzt und zusammenfassend bewertet werden.

Bei Betrachtung weiterer patientenrelevanter Endpunkte für den Vergleich der fixen inhalativen Kombination im Therapieschema der festen Dosierung mit dem Therapieschema der symptomorientierten Dosisadaptation zeigen sich in einigen der eingeschlossenen Studien weitere statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des symptomadaptierten Therapieschemas in Bezug auf die Endpunkte Bedarfsmedikation, Studienmedikation und nächtliches Erwachen. Aufgrund der Eingrenzung der Betrachtung bei der Nebenfragestellung auf das Zielkriterium der Exazerbationen wurden diese Unterschiede von Seiten des IQWiG nicht in die Nutzenbewertung einbezogen.

In der Studie von Aalbers 2004 wurde die Asthma-Symptomatik mit den Kriterien einer „Well Controlled Asthma Week“ (WCAW) gemessen. Die Kriterien der WCAW schließen den Gebrauch von Bedarfsmedikation, Asthmasymptome und Exazerbationen sowie PEF-Werte mit ein. Die WCAW war primäres Zielkriterium, wird im Bericht aber nur am Rande erwähnt. Die Ergebnisse werden nicht präsentiert. Eine WCAW wurde in der Studie von Aalbers 2004 wie folgt definiert: Während einer Woche kein nächtliches Erwachen, keine Exazerbationen und keine Änderung in der Behandlung durch unerwünschte Ereignisse und PEF-Werte morgens größer oder gleich 80 % des Sollwertes täglich.

Weiterhin war in der Publikation von Aalbers 2004 die Wahrscheinlichkeit für die Realisierung einer WCAW in der Budesonid/Formoterol-AMD-Gruppe im Vergleich zur fixen Budesonid/Formoterol-Gruppe um 33 % statistisch signifikant höher (Odds Ratio (OR) 1,335 [95 % KI: 1,001; 1,783] $p=0,049$). Die Anzahl der Nächte, in denen Patienten aufgrund der Asthmabeschwerden erwachten, verringerte sich in der Gruppe mit symptomadaptierter Kombinationstherapie im Vergleich zur Gruppe mit fixer Kombinationstherapie um 4,7 % stärker ($p<0,05$). Auch konnte zugunsten der AMD-Therapie ein statistisch signifikanter ($p<0,01$) Unterschied im reduzierten Gebrauch (0,30 Anlässe weniger) kurz wirksamer Bronchodilatoren zur Symptomlinderung festgestellt werden.

Bei einzelnen Parametern wie dem wahrscheinlichen Erreichen der Anforderungen für eine WCAW (Aalbers 2004), zur Reduktion der Häufigkeit nächtlichen Erwachens (Aalbers 2004, FitzGerald 2003, Leuppi 2003, Ställberg 2003,) und zur Reduktion der Einnahme von Bedarfsmedikation (Aalbers 2004, FitzGerald 2003, Ind 2003, Leuppi 2003) wurden statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil der AMD-Therapie mit Budesonid/Formoterol deutlich.

Die Ergebnisse zur Reduktion der Anzahl täglicher Inhalationen der Studienmedikation sind in allen Publikationen eindeutig: Im Vergleich zur konstant dosierten Kombinationstherapie bewirkte das nach einem Dosierungsplan eingenommene Präparat eine statistisch signifikant geringere Einnahme der Studienmedikation bei verbesserter klinischer Effektivität. Gemäß den national und international gültigen Therapieleitlinien zum Asthma bronchiale (Buhl 2006, GINA 2006) ist die Behandlung mit der niedrigsten klinisch effektiven Dosis für inhalative Steroide durchzuführen.

Im Hinblick auf die Verringerung der Anzahl von schweren Exazerbationen, der zeitlichen Dauer bis zum Auftreten einer Exazerbation sowie Senkung des Risikos einer Exazerbation zeigten die Ergebnisse dreier Studien statistisch signifikant reduzierende Effekte der AMD-Therapie mit Budesonid/Formoterol (Aalbers 2004, FitzGerald 2003, Ställberg 2003).

Innerhalb der Studien waren das Auftreten unerwünschter Ereignisse und die Anzahl der Studienaustritte in den Behandlungsarmen vergleichbar häufig.

AstraZeneca fordert aufgrund der Aussagekraft der Studien im Hinblick auf Exazerbationen und die weiteren patientenrelevanten Parameter die entsprechende Anpassung der Bewertung im Rahmen des IQWiG-Berichts.

2.2 Ergebnisse zum Vergleich der Kombination Budesonid/Formoterol mit symptomorientierter Dosisadaptation (AMD) vs. fester Dosierung der fixen Kombination Fluticason/Salmeterol

Die vom IQWiG im Amendment beschriebene Vorgehensweise, dass bei einem nachgewiesenen Vorteil einer symptomorientierten Therapie keine Bewertung von Studien erfolgt, bei der die symptomorientierte Therapie mit einer festen Tagesdosierung verglichen wird, ist inhaltlich nicht nachvollziehbar. Mit der fixen Kombination von Fluticason/Salmeterol in den zugelassenen Wirkstärken ist eine vom Patienten durchgeführte, symptomorientierte Änderung der Tagesdosis nicht in vergleichbarer Form durchführbar.

Aus diesem Grund muss für alle Studienarme der Untersuchung von Aalbers 2004 eine vergleichende Nutzenbewertung der fixen Kombinationen erfolgen.

In der Studie von Aalbers 2004 war der Gebrauch von Bedarfsmedikation in der Behandlungsgruppe mit symptomorientierter Kombinationstherapie statistisch signifikant geringer (Gruppenunterschied: 0,23 Hübe pro Tag, 95 % KI: [0,05; 0,41] $p < 0,05$). Des Weiteren traten in der Untersuchung von Aalbers 2004 in der Budesonid/Formoterol-AMD-Gruppe weniger Exazerbationen (N=35) auf als in der Behandlungsgruppe mit fester Tagesdosierung der Kombination Fluticason/Salmeterol (N=59). In den letzten 100 Tagen der Behandlungsdauer zeigte sich ebenfalls ein numerischer Vorteil in der AMD-Gruppe mit drei Exazerbationen gegenüber 14 Exazerbationen in der Behandlungsgruppe mit fixer Dosierung Fluticason/Salmeterol.

Die Gesamtrate der Exazerbationen/Monat betrug über die gesamte Behandlungsdauer von sieben Monaten in der Behandlungsgruppe mit Fluticason/Salmeterol 0,041/Monat gegenüber 0,024/Monat in der Behandlungsgruppe mit Budesonid/Formoterol AMD. Es konnte eine statistisch signifikante Reduktion der Exazerbationsrate um 39,7 % zum Vorteil der symptomorientierten Therapie festgestellt werden (95 % KI: [8,3; 60,3] $p = 0,018$). Die Number Needed to Treat (NNT) zur Vermeidung einer Exazerbation über ein Jahr betrug in diesem Vergleich der Behandlungstherapien 4,9.

2.3 Folgende Interpretationen des IQWiG zu einzelnen Bewertungsaspekten sind nicht zutreffend

Das IQWiG folgert im Vorbericht: „Sollten lediglich Kombinationspräparate verfügbar sein, bestünde andererseits die Gefahr, dass ICS nur bei gleichzeitiger Indikation für LABA eingesetzt würden, bzw. dass eine überflüssige und mit Nebenwirkungen verbundene Begleittherapie in Kauf genommen würde. Darüber hinaus erlaubt die Fixkombination keine getrennte Dosisanpassung der Einzelkomponenten.“ (IQWiG 2007, S. 129)

Die genannten Interpretationen des IQWiG sind rein spekulativ und sollten unbedingt aus dem Bericht entfernt werden. In Bezug auf die oben genannte Folgerung des IQWiG ist festzuhalten, dass fixe Kombinationspräparate bei Patienten eingesetzt werden sollten, für die diese nach ärztlichem Ermessen geeignet sind. Entsprechend ihrer Zulassung sollten langwirksame Beta-2-Agonisten in der Erhaltungstherapie des Asthma bronchiale nur bei Patienten zur Ergänzung einer kortikoidbasierten Asthmatherapie bei mittelschwerem und schwerem persistierendem Asthma (Stufe III und IV), sofern eine Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS, Inhalative Corticosteroids) als alleinige Controller-Medikation (Stufe II) zur Symptomkontrolle nicht ausreicht, angewendet werden. Die Monotherapie mit langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA, Long Acting Beta-2-Agonists) sollte beim Asthma generell vermieden werden. Diese Empfehlung wird durch nationale und internationale Therapieleitlinien (ÄZQ 2005, Buhl 2006, GINA 2006) sowie einer Stellungnahme der Deutschen Atemwegsliga zum Einsatz von LABAs in der Asthmatherapie (Gillissen 2007) gestützt.

Die notwendige Verfügbarkeit von ICS-Monopräparaten als Controller bei der Asthmatherapie der Stufe II ist unstrittig. Dass auch in den beiden höheren Asthmaschweregraden die Existenz von ICS- (und LABA) Monopräparaten ihre Existenzberechtigung hat, geht selbst aus den Fachinformationen der Kombinationspräparate hervor. Hier wird eindeutig beschrieben, dass – wenn ein Patient Dosiskombinationen benötigt, die nicht mit dem Kombinationspräparat zur Verfügung stehen – geeignete Dosierungen eines langwirksamen Beta-2-Agonisten und eines Kortikosteroids mit separaten Inhalern zu verordnen sind.

Die Feststellung des IQWiG, dass mit der Anwendung einer fixen Kombination „eine überflüssige und mit Nebenwirkungen verbundene Begleittherapie in Kauf genommen würde“ ist nicht nachvollziehbar.

Die im Vorbericht geäußerte Meinung, dass auch bei verbesserter Compliance nicht notwendigerweise mit verbesserten Therapieeffekten zu rechnen ist (IQWiG 2007, S. 128), stellt eine unzulässige Verallgemeinerung dar. Die hierzu zitierten Studien (Referenzen 81 und 82 aus IQWiG 2007: Baird 1984, Girvin 1999) beziehen sich ausschließlich auf eine Applikation in Tablettenform mit dem Vergleich einmal vs. zweimal tägliche Gabe im Indikationsgebiet arterielle Hypertonie. Dies ist für die Behandlung des Asthmas nicht relevant, da die Anwendung eines Inhalers an den Patienten völlig andere Anforderungen stellt.

3 Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

3.1 In den IQWiG-Vorbericht muss die komplett verfügbare Evidenz einbezogen werden

Zum 06.10.2006 wurde für Symbicort® Turbohaler® eine Zulassungserweiterung für die Erhaltungs- und Bedarfstherapie (SMART) in den Stärken 80/4,5 und 160/4,5 Mikrogramm / Dosis Pulver zur Inhalation für asthmatische Erwachsene erteilt, deren Studienbasis im IQWiG-Vorbericht nicht abgebildet ist.

Aufgrund der Relevanz, die der Abschlussbericht im Rahmen eines nachfolgenden Verfahrens beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat, ist die Aktualität von entscheidender Bedeutung. Nach § 35b Abs. 2 Satz 2 SGB V müssen Nutzenbewertungen in geeigneten Abständen überprüft und erforderlichenfalls angepasst werden. Bei Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse ist die Nutzenbewertung (auf Antrag der Hersteller) zu überprüfen. Aus dieser Vorgabe ergibt sich deutlich, dass der Gesetzgeber eine Nutzenbewertung erwartet, die dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis und der aktuell bestehenden Versorgungssituation entspricht. Dem kann das IQWiG jedoch nicht Rechnung tragen, indem es die Marktsituation zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung quasi „einfriert“ und die fortlaufende Entwicklung ignoriert. In Abschnitt 1.2. der Stellungnahme sind die relevanten Studien aufgeführt und im Volltext im Anhang beigelegt.

In der aktuellen Fassung der internationalen Leitlinie der „Global Initiative for Asthma“ (GINA) vom November 2006 wird erstmals die fixe Kombination zur Erhaltungs- und Bedarfstherapie genannt. Damit reagiert GINA auf die Zulassung von Symbicort SMART®. GINA weist ausdrücklich auf die Vorteile von Symbicort SMART® als Erhaltungs- und Bedarfstherapie (geringe Dosis, weniger Exazerbationen, verbesserte Symptomkontrolle) gegenüber freien Kombinationen hin.

Wir erneuern unsere Forderung auf Berücksichtigung der kompletten vorliegenden Evidenz, die bereits am 11.10.2006 und am 21.12.2006 schriftlich formuliert wurde. In der Zwischenzeit ist der Vorbericht zurückzuziehen.

3.2 Alle in Deutschland zugelassenen Fixkombinationen müssen in die IQWiG-Nutzenbewertung einbezogen werden

Der IQWiG-Vorbericht mit Stand vom 02.01.2007 beinhaltet lediglich die Fixkombinationen Budesonid/Formoterol (Symbicort® Turbohaler®) und Fluticason/Salmeterol (Viani®). Die am 14.07.2006 in Deutschland zugelassene Fixkombination Beclomethason/Formoterol (Foster®, Inuvair®) wurde nicht berücksichtigt. Das in der neuen Fixkombination verwendete Kortikoid Beclomethason unterscheidet sich erheblich von den anderen betrachteten Substanzen Budesonid und Fluticason hinsichtlich Pharmakokinetik und -dynamik (Derendorf 2006, Kelly 1998).

Auch hier gelten die unter Abschnitt 3.1 genannten Anforderungen an die Aktualität einer IQWiG-Nutzenbewertung gemäß § 35b SGB V. Wir wiederholen deshalb unsere Forderung mit Schreiben vom 26.09.2006 auf Rücknahme und Überarbeitung des Vorberichts.

3.3 Das Verfahren der Nutzenbewertung ist nicht transparent

Die Konkretisierung der IQWiG-Bewertungsaufträge erfolgte in Absprache mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Details der Konkretisierung sind nicht veröffentlicht worden. Der Berichtsplan zum Bewertungsauftrag des G-BA wurde allein durch das IQWiG erstellt. Die Veröffentlichung erfolgte am 10.10.2005, ergänzt um das Amendment vom 30.06.2006. Die Konkretisierung der Fragestellung, die Festlegung der Zielkriterien und der Bewertungsbasis sind für AstraZeneca nicht nachvollziehbar, da diese eine Abbildung der Alltagswirksamkeit der untersuchten Therapieoptionen nicht zulassen. Welche externe Expertise von Ärzten, Patienten oder Herstellern in die Erstellung des Berichtsplans eingeflossen ist, wurde nicht veröffentlicht. Im Vorbericht wurde erwähnt, dass an der Erstellung des Vorberichts externe Expertise beteiligt war, jedoch kann nicht nachvollzogen werden, durch wen, wie und an welcher Stelle diese in den Vorbericht eingeflossen ist.

3.4 Die Definition der Fragestellung ist unzureichend zur Beurteilung des Stellenwerts der Fixkombinationen

Die Details der Auftragserteilung durch den G-BA an das IQWiG für die Bewertung medikamentöser Therapien bei Asthma bronchiale sind unklar. Da sich der Auftrag A05-13 und der korrespondierende Berichtsplan ausschließlich auf die fixe Kombination von Budesonid/Formoterol sowie Fluticason/Salmeterol beziehen, wird eine weitere zwischenzeitlich in Deutschland zugelassene fixe Kombination (Beclomethason/Formoterol) nicht in die Nutzenbewertung einbezogen.

Für die Erkrankung Asthma bronchiale liegen drei Berichtspläne vor, wobei aus der Methodenbeschreibung nicht ersichtlich wird, inwieweit sich die Ergebnisse der einzelnen Pläne gegenseitig beeinflussen werden. Ebenfalls ist unklar, warum vor Beurteilung der Einzelkomponenten (Aufträge A05-11 „Inhalative Kortikosteroide“ und A05-12 „Langwirksame Beta-2-Agonisten“) zur Therapie des Asthma bronchiale die Bewertung der Kombinationstherapie erfolgt.

Aufgrund der durch das IQWiG vorgenommenen Trennung der Fragestellung fixe vs. freie Kombinationen von der vergleichenden Nutzenbewertung inhalativer Steroide oder dem Stellenwert von Beta-2-Agonisten ist eine umfassende Bewertung des Stellenwertes fixer Kombinationen bei Asthma nicht möglich. Beispielsweise wird die wichtige Fragestellung der alleinigen Dosiserhöhung von inhalativen Steroiden im Vergleich zur zusätzlichen Gabe von langwirksamen Beta-2-Agonisten durch die artifizielle Einschränkung des Berichtsplanes zum Stellenwert fixer Kombinationen beim Asthma bronchiale nicht betrachtet (Pauwels 1997). Im Gegensatz zum Vorgehen des IQWiG wählt das National Institute for Clinical Excellence (NICE) in seinem aktuellen Berichtsplan zum Stellenwert von Kortikosteroiden einen umfassenden Ansatz, welcher den Vergleich fixer Kombinationen von Kortikosteroiden und LABAs, freier Kombinationen sowie den Vergleich zu Monokomponenten in unterschiedlichen Dosierungen einschließt. (NICE 2006).

Eine valide Nutzenbewertung für eine einzelne medikamentöse Intervention ist nur dann gewährleistet, wenn die Auswahl der Vergleichsmaßstäbe bzw. Behandlungsalternativen umfassend ist. Bei der Beurteilung des Stellenwertes der fixen Kombinationen bei Asthma bronchiale kann die Fragestellung nicht auf den Vergleich fixe vs. freie Kombinationen reduziert werden. Durch diese Vorgehensweise werden Endpunktstudien von erheblicher Relevanz nicht berücksichtigt. Klinisch relevante Ergebnisse (Reduktion von Krankenhausaufenthalten, Verringerung von Asthmaexazerbationen) sind ausschließlich für die fixe Kombination Symbicort® Turbohaler® mit der symptomorientierten Dosierung (AMD, SMART) nachgewiesen.

3.5 Die alleinige Berücksichtigung von randomisierten, kontrollierten Studien ist nicht ausreichend für die Beurteilung der Alltagswirksamkeit von Fixkombinationen in der Therapie des Asthma bronchiale

Die Kriterien der Studienauswahl schränken die Aussagefähigkeit der Nutzenbewertung fixer Kombinationen zur Therapie des Asthma stark ein. In dem derzeit vom IQWiG angewendeten Verfahren werden lediglich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs, Randomized Clinical Trials) zur Nutzenbewertung herangezogen. Grundsätzlich umfasst die Methodik der evidenzbasierten Medizin als wesentlicher Bestandteil einer Nutzenbewertung mehr als RCTs. RCTs reflektieren nur einen begrenzten Ausschnitt der Behandlungs- bzw. Anwendungsrealität im Patientenalltag.

Patienten, die in RCTs eingeschlossen sind, werden aufgrund des Studienplanes intensiv instruiert und regelmäßig kontrolliert. Sie entwickeln daraus eine bessere Therapieadhärenz und sicherere Anwendung der Inhalersysteme als Patienten unter klinischen Alltagsbedingungen (Storms 2003). Da im vorliegenden Berichtsplan keine Beobachtungsstudien zugelassen sind, ist es kaum möglich, Aspekte der Compliance oder Inhalerpräferenz zu berücksichtigen. Zudem wird der wichtige Aspekt Therapieadhärenz bzw. Compliance im Berichtsplan des IQWiG nicht erwähnt.

Wir fordern deshalb die Einbeziehung von Beobachtungsstudien in den IQWiG-Bericht. Für die Bewertung relevante Studien sind in Abschnitt 1.1 aufgelistet.

3.6 Patientenrelevante Aspekte unterschiedlicher Inhalertypen sind im vorliegenden Bericht nicht adäquat abgebildet:

Für die Behandlung des Asthma bronchiale sind Faktoren wie die Compliance beim Gebrauch des Inhalers und auch die Präferenz für einen bestimmten Inhaler von entscheidender Bedeutung. Eine Vielzahl verschiedener Inhalertypen kommt derzeit im klinischen Alltag zur Anwendung. Welcher Inhalertyp für einen Patienten am geeignetsten ist, hängt von der Fähigkeit des Patienten, den Inhaler korrekt anzuwenden, ebenso ab, wie von seiner Präferenz für ein bestimmtes Inhalationsgerät (NHS 2005, NICE 2002). Diese Präferenz im Zusammenhang mit der richtigen Anwendung ist daher essentiell, um einen Therapieerfolg langfristig zu sichern.

Der Unterschiedlichkeit der verschiedenen Inhalertypen wird auch in zulassungsrelevanten Guidelines Rechnung getragen (einschließlich Auswirkungen z. B. auf das jeweilige klinische Prüfprogramm). In den "Points to consider on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products" (CPMP/EWP/4151/00, April 2004) wird beispielsweise festgehalten: "Propellant containing metered dose inhalers and dry powder inhalers show different deposition characteristics and their handling – and the resulting patient preference – is different." (EMA 2004).

Die Bedeutung der Inhalerpräferenz des Patienten für ein bestimmtes Gerät wird auch in der Empfehlung „Inhaler devices for routine treatment of chronic asthma in older children“ des NICE betont. Die Empfehlung weist dabei die Vorliebe des Kindes für einen Inhaler und seine Bereitwilligkeit, diesen anzuwenden, als wesentliche Kriterien aus (NICE 2002). Auch das aktuelle Disease Management Programm (DMP) Asthma bronchiale fordert neben der Beurteilung von RCTs ausdrücklich die Berücksichtigung der Patientenpräferenz bei der Auswahl der medikamentösen Maßnahmen (DMP 2004).

Vieles deutet darauf hin, dass die Compliance in Bezug auf eine inhalative Anwendung von Arzneistoffen abnimmt, je komplizierter das Therapieregime ist (Mann 1992, Van Danse 2003). Die regelmäßige Inhalation von Kortikosteroiden ist mit einem verminderten Mortalitätsrisiko bei Asthma verbunden (Suissa 2000). Die Bevorzugung einfacher Therapieregime mit nur einem Inhaler wird durch Studien an Asthmapatienten einschließlich Eltern asthmakranker Kinder gestützt (Haughney 2004, Hyland 2004). Es wird postuliert, dass ein fixes Kombinationspräparat – sofern geeignet – die Therapietreue des Patienten verbessert, wenn dieser nur einen Inhaler anstatt zwei separaten Inhalern anwenden muss. Die Note for Guidance on Fixed Combination Medicinal Products (EMA 1996: CPMP/EWP/240/95) stellt hierzu fest, dass die Möglichkeit der gleichzeitigen Anwendung von mehr als einem Wirkstoff in Form einer fixen Kombination den Vorteil einer Vereinfachung der Therapie besitzt.

Zudem stellt die Kombination eines inhalativen Kortikoids und eines Beta-2-Agonisten in einem Inhaler die Versorgung des Patienten mit beiden Wirkstoffen sicher. Dies ist um so wichtiger als die Compliance für inhalative und systemische Kortikosteroide niedrig ist. Verschiedene Studien belegen, dass nur etwa 60-80 % der verschriebenen Dosis inhalativer Kortikosteroide an ca. 50 % der Tage inhaliert werden (Gibson 2005). Im klinischen Alltag hat sich gezeigt, dass Patienten, die für ihre Erhaltungs- und Bedarfstherapie separate Inhaler anwenden, ihre Behandlung nicht optimal anpassen: Beim ersten Auftreten von Symptomen wird zunächst der Bronchodilatator häufiger angewendet (Hyland 2004, Murphy 2005, Rabe 2000). Inhalative Kortikoide werden erst dann vermehrt angewendet, wenn sich die Symptome weiterhin verschlechtern (Partridge 2006). Das Complianceverhalten eines Patienten bei Gebrauch von einem oder zwei separaten Inhalern mit unterschiedlicher Anzahl von Inhalationen kann demnach nicht als identisch vorausgesetzt werden. Entsprechend ist somit die adäquate Versorgung eines Patienten mit beiden essentiellen Wirkstoffen bei ersten Zeichen einer Verschlechterung nur durch die Anwendung eines fixen Kombinationspräparates zu gewährleisten.

3.7 Die Auswahl und Gewichtung der Zielgrößen ist unzureichend

Die aktuelle Version des Methodenpapiers lässt völlig offen, in welchem Verhältnis die untersuchten Zielgrößen zueinander stehen, d.h. es wird keinerlei Gewichtung vorgenommen. Deshalb ist trotz der relativ ausführlichen Methodenbeschreibung unklar, welche Bewertung das IQWiG vornimmt, wenn für eine Zielgröße ein eindeutiger Vorteil und für eine andere Zielgröße kein Vorteil oder sogar ein signifikanter Nachteil einer medikamentösen Intervention nachweisbar ist. Bereits vorliegende Berichtspläne auf der Basis des Methodenpapiers 1.0 zeigen eine erhebliche Bandbreite der Zielgrößen, z.B. von Reduktion der Asthmasymptome bis zu einer Reduktion der Gesamtmortalität.

Eine kritische Hinterfragung der durch das Institut festgelegten Zielparameter und geforderten Effekte, die gezeigt werden müssen, um eine positive Nutzenbewertung zu erlangen, wird nicht durchgeführt. Um eine adäquate Definition von Ein- und Ausschlusskriterien, Zielparametern, Effektgrößen und anderen relevanten Aspekten der Nutzenbewertung sicherzustellen, ist eine externe Begutachtung sowie eine Bestätigung der erarbeiteten Zielgrößen und -parameter durch ein Gremium, das alle relevanten Beteiligten des Gesundheitssystems abbildet, unabdingbar.

3.8 Unterschiede bezüglich Darreichungsform und Wirkstoff werden nicht ausreichend berücksichtigt

Die Bewertung des Vorberichtes, dass bezüglich der vom IQWiG betrachteten Zielgrößen kein Unterschied hinsichtlich der fixen vs. der freien Kombination nachweisbar ist, ist ausschließlich für die betrachteten Inhalersysteme gültig. Dieser Sachverhalt wird in der Diskussion und im Fazit des Vorberichtes in keiner Weise angesprochen. In der Formulierung der Fragestellung wird darauf hingewiesen, dass die freie vs. der fixen Kombination der Substanzen Budesonid/Formoterol und Fluticason/Salmeterol in einer vergleichbaren Dosierung untersucht werden sollen. Die Tatsache, dass sich die Art des Inhalers zur Applikation der Substanzen unterscheiden kann, wird bei der Konkretisierung des Berichtsplanes durch das IQWiG nicht berücksichtigt.

In den bewerteten Studien wurden die jeweiligen korrespondierenden Einzelsubstanzen mit dem identischen Inhaler, welcher auch für die fixe Kombination der Einzelsubstanzen verwendet wurde, inhaliert. Dies ist in Studien sowohl für Symbicort® Turbohaler® als auch Viani® der Fall. Bewertungen des direkten Vergleiches der

beiden fixen Kombinationen Symbicort® Turbohaler® und Viani® sind ebenfalls ausschließlich für die in den Studien verwendeten Inhaler (Turbohaler und Diskus) gültig.

Zur Zeit sind für die Behandlung des Asthma bronchiale sowohl für inhalative Kortikosteroide als auch kurz- und langwirksame Beta-2-Agonisten unterschiedlichste Inhalertypen verfügbar, z.B. Dry Powder Inhaler (DPI), Multidose Dry Powder Inhaler (MDPI), Pressured Metered Dose Inhaler (pMDI), (Serra-Battles 2002, Lenney 2000). Zwischen den verschiedenen Inhalertypen bestehen erhebliche Unterschiede hinsichtlich der Handhabung durch den Patienten, Konstanz der Dosisfreisetzung, Partikelgröße, Lungendeposition sowie anderer wesentlicher Kenngrößen. Nicht zuletzt deshalb fordern nationale Versorgungsleitlinien zur Behandlung des Asthma möglichst nur einen Typ eines Inhalers zu verwenden (Buhl 2006). Vielfach liegen für die Wirkstoffe in unterschiedlichen Inhalationssystemen keine direkten Vergleichstudien über die pharmakokinetische und/oder pharmakodynamische Äquivalenz vor.

Anhang: Literaturverzeichnis

Aalbers 2004:

Aalbers R, Backer V, Kava TT, Omenaas ER, Sandström T, Jorup C, Welte T. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin.* 2004;20:225-40.

ÄZQ 2005:

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Nationale Versorgungsleitlinie Asthma. *Dt. Ärzteblatt* 2005;40:A2734-A2739.

Buhl 2006:

Buhl R, Berdel C, Criege C-P, Gillissen A, Kardos P, Kroegel C, Leupold W, Lindemann H, Magnussen H, Nowak D, Pfeiffer-Kascha D, Rabe K, Rolke M, Schultze-Werninghaus G, Sitter H, Ukena D, Vogelmeier C, Welte T, Wettengel R, Worth H. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. *Pneumologie* 2006;60:139-183.

Derendorf 2006:

Derendorf H, Nave R, Drollmann A, Cerasoli F, Wurst W. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur Respir J.* 2006 Nov;28:1042-1050.

DMP 2004:

DMP Chronische Atemwegserkrankungen, Bundesgesetzblatt, Teil I, Nr. 73.

EMA 1996:

Note for Guidance on Fixed Combination Medicinal Products (CPMP/EWP/240/95, 17. April 1996).

EMA 2004:

European Medicines Agency, Points to consider on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP), (CPMP/EWP/4151/00, 22. April 2004).

FitzGerald 2003:

FitzGerald JM, Sears MR, Boulet L-P, Becker AB, McIvor AR, Ernst P, Smiljanic-Georgijev NM, Lee JSM. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol reduces asthma exacerbations compared with traditional fixed dosing: A five month multicentre Canadian study. *Can Respir J.* 2003 10:427-34.

Gibson 2005:

Gibson P. Evidence based respiratory medicine. Blackwell BMJ Books, 2005.

Gillissen 2007:

Gillissen A. β 2--Sympathomimetika: Gefahren in der Asthmatherapie? Lehren aus der SMART1-Studie. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132:33-39.

GINA 2006:

GINA Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Update November 2006, www.ginasthma.com.

Godard 2005:

Godard P, Huas D, Sohler B, Pribit C, Boucot I. Asthma control in general practice: A cross-sectional survey of 16580 patients. *Presse Méd* 2005;34: 1351-1357.

Haughney 2004:

Haughney J; Barnes G; Partridge M, Cleland J. The Living and Breathing Study: A study of patients' views of asthma and its treatment. *Prim Care Resp J* 2004;13:28-35.

Hyland 2004:

Hyland M E; Stahl E. Asthma treatment needs: A comparison of patients' and health care professionals' perception. *Clin Ther* 2004;26:2141-2152.

Ind 2003:

Ind P.W, Dal Negro R, Colman N. C, Fletcher C.P, Browning D, James M. H, Addition of salmeterol to fluticasone propionate treatment in moderate-to-severe asthma, *Respir Med* 2003 May; 97 (5): 555-62.

IQWiG 2007:

Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale. Vorbericht A05/13. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); Januar 2007.

Lenney 2000:

Lenney J, Innes JA, Crompton GK. Inappropriate inhaler use: assessment of use and patient preference of seven inhalation devices. *Resp Med* 2000;94:496-500.

Leuppi 2003:

Leuppi JD, Salzberg M, Meyer L, Bucher SE, Nief M, Brutscher MH, Tamm M. An individualized, adjustable maintenance regimen of budesonide/formoterol provides effective asthma symptom control at a lower overall dose than fixed dosing. *Swiss Med WKLY* 2003;133:302-309.

Mann 1992:

Mann H; Eliasson O; Patel K. A comparison of the effects of bid and qid dosing on compliance with inhaled flunisolide. *Chest* 1992;101:496-499.

Marceau 2006:

Marceau C, Lemièrre C, Berbiche D, Perreault S, Blais L. Persistence, adherence, and effectiveness of combination therapy among adult patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:574-581.

Murphy 2005:

Murphy A. Asthma – optimising care for patients. *Hosp Pharm* 2005;12:367-371.

NHS 2005:

National Health Service PRODIGY Guidance – Asthma. www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=asthma.

NICE 2002:

National Institute for Clinical Excellence. Inhaler devices for treatment of chronic asthma in older children (aged 5-15 years). Technology Appraisal Guidance No. 38., März 2002 <http://www.nice.org.uk/guidance/TA38/guidance/pdf/English>.

NICE 2006:

National Institute for Clinical Excellence, Final Scope asthma, 16.03.2006 <http://www.nice.org.uk/>.

O'Byrne 2005:

O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, Ekström T, Bateman E. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:129-136.

Partridge 2006:

Partridge M R, van der Molen T., Myrseth S-E, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med* 2006;6:13.

Pauwels 1997:

Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, Ullman A. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 1997;337:1405-1411.

Rabe 2000:

Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *European Resp. J.* 2000;16:802-807.

Rabe 2006a:

Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Jorup C, Laloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006;386:744-753.

Rabe 2006b:

Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, Romero S, Balanzat AM, Atienza T, Lier PA, Jorup C. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest* 2006;129:246-256.

Scicchitano 2004:

Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, Manjra A, Fouquert L, Centanni S, Boulet J-P, Naya IP, Hultquist. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin.* 2004;20:1403-18.

Serra-Battles 2002:

Serra-Battles J, Plaza V, Badiola C, Morejón E. Patient perception and acceptability of multidose dry powder inhalers: a randomized crossover comparison of diskus/ accuhaler with turbuhaler. *J Aerosol Med* 2002;15:59-64.

Ställberg 2003:

Ställberg B, Olsson P, Jörgensen LA, Lindarck N, Ekström T. Budesonide/Formoterol adjustable maintenance dosing reduces asthma exacerbations versus fixed dosing. *Int J Clin Pract* 2003;57:656-661.

Stempel 2005:

Stempel DA, Stoloff SW, Carranza Rosenzweig JR, Stanford RH, Ryskina KL, Legorreta AP. Adherence to asthma controller medication regimens. *Respir Med* 2005;99:1263–1267.

Stempel 2006:

Stempel DA, Riedel A.A, Carranza Rosenzweig JR. Resource utilization with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies in children with asthma. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:463–470.

Storms 2003:

Storms W. Clinical trials: Are these your patients? *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:S107-11.

Suissa 2000:

Suissa S, Ernst P, Bannyoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroid and the prevention of death from asthma. *New Engl J Med* 2000; 343:332-336.

Van Ganse 2003:

Van Ganse E, Mörk A-C, Osman LM, Vermeire P, Laforest L, Marrel A, Stahl E. Factors affecting adherence to asthma treatment: patient and physician perspectives. *Prim Care Resp J* 2003;12:46-51.

Vogelmeier 2005:

Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S, Naya I, Price D. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005;26:819-28.

3. Berufsverband der Pneumologen in Sachsen e.V.

Autoren:

Dr. Eckart Laake, Vorsitzender

Dr. Gerhard Hokeisel, 2. Stellvertretender Vorsitzender

Adresse:

Berufsverband der Pneumologen in Sachsen e.V.

Geschäftsstelle: E.-Bilz-Str. 3

01468 Friedewald



BERUFSVERBAND DER PNEUMOLOGEN
IN SACHSEN e.V.

Im Bundesverband der Pneumologen



BY der Pneumologen in Sachsen, Ed.-Bilz-Straße 3,
01468 Moritzburg/Friedewald

Geschäftsstelle
Eduard-Bilz-Straße 3
01468 Moritzburg/Friedewald
Tel.: 0351 – 838 75 88
Fax 0351 – 830 92 79
Email
Pneumologen.in.Sachsen@gmx.de

**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen IQWiG**
Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Leipzig, 08.02.2007

**IQWiG Vorbericht zur Bewertung von Fix-Kombinationen in der Asthmatherapie
Stellungnahme des Berufsverbandes der Pneumologen in Sachsen**

Sehr geehrte Damen und Herren,

mit großem Interesse haben die Mitglieder des Berufsverbandes der Pneumologen in Sachsen die Stellungnahme des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen zur Bewertung von Fix-Kombinationen (Budesonid/Formoterol [Symbicort®], Fluticason/Salmeterol [Viani®/Atmadisc®]) zur inhalativen Asthmatherapie studiert.

Nach unseren Erfahrungen im unmittelbaren Umgang mit Patientinnen und Patienten, hat sich die Asthmatherapie seit Einführung der Fix-Kombinationspräparate sehr vereinfacht und zu einer spürbaren Abnahme von notfallmäßigen Konsultationen in der Arztpraxis, zur Abnahmen von notfallmäßigen Hausbesuchen und von Krankenhauseinweisungen geführt. Der überragende Vorteil der Fix-Kombinationen liegt darin, dass sicher gestellt ist, dass Patienten die außerordentlich wichtige antientzündliche Komponente in Form des inhalativen Corticosteroids (Budesonid oder Fluticason) neben der langwirksamen bronchial erweiternden Komponente des Bronchodilators (Sal-

meterol oder Formoterol) gleichzeitig erhalten. Unserer Erfahrung nach neigen nicht nur ältere Patientinnen und Patienten - diese jedoch in verstärktem Maße – sondern auch jüngere dazu, trotz ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Anweisung, bei Gabe von Einzelpräparaten die Substanzen zu verwechseln. So kommt es nicht selten vor, dass Patientinnen und Patienten angeben, das inhalative Corticosteroid nur bei Bedarf zu nehmen weil sie es mit dem bronchial erweiternden Mittel verwechseln. Nicht wenige Patientinnen und Patienten nehmen auch das inhalative Corticosteroid gar nicht mehr ein, weil sie (im Vergleich zum bronchialerweiternden Medikament) keine sofortige Wirkung bei der Einnahme verspüren. Und dies trotz Patientenschulung und wiederholter Aufklärung bei der Wiedereinbestellung durch den Arzt und durch geschulte Arzthelferinnen. Dies kann für den Patienten fatale Folgen haben.

Aus der Sicht der niedergelassenen Pneumologen, basierend auf den Erfahrungen der täglichen Praxis sollte die Verordnung von Fix-Kombinationspräparaten eher gefördert werden, da dadurch sicher gestellt wird, dass Patientinnen und Patienten beide Komponenten zum Wohle ihrer Gesundheit bekommen. Es ist zu befürchten, dass Patientinnen und Patienten Schaden nehmen und in lebensbedrohliche Situationen kommen, falls die Fix-Kombinationen nicht mehr zur Verfügung stehen oder deren Einsatz erschwert wird, weil sie nur durch hohe Zuzahlungen verfügbar sind, wodurch insbesondere sozial Schwache betroffen wären. Im Interesse unserer Patientinnen und Patienten plädieren wir daher für die Beibehaltung der uneingeschränkten Zulassung von Fix-Kombinationspräparaten ohne finanzielle Hindernisse für Patientinnen und Patienten.

Mit freundlichen Grüßen


Dr. med. Eckart Laake
Vorsitzender


PD Dr. med. Gerhard Hoheisel
2. Stellvertreter

4. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Autoren:

Prof. Dr. Dr. h.c. Reinhard Kurth, kommissarischer Institutsleiter

Dr. Ulrike Poller, Klinische Assessorin Pneumologie

Tania Meier, Klinische Assessorin Pneumologie

Adresse:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Prof. Dr. Dr. h.c. Reinhard Kurth, kommissarischer Institutsleiter

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

STELLUNGNAHME DES BfArM ZU DEM VORBERICHT DES IQWiG:

„Fixe Kombination aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale“

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat mit großem Interesse den Vorbericht des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Nutzenbewertung „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale“ zur Kenntnis genommen.

Die pauschale vorläufige Schlussfolgerung: „Fixkombinationen sind Gabe von Einzelkomponenten nicht überlegen“ kann in dieser Form aufgrund der vorhandenen klinischen Evidenz und unter Beachtung von europäisch harmonisierten Zulassungsleitlinien seitens des BfArM's lediglich in Teilaspekten unterstützt werden.

Vielfältige Kriterien müssen bei der Zulassung von inhalativ zu applizierenden Arzneimitteln (Guidelines 1-4 beziehen sich auf die Asthmatherapie) beachtet werden. Aus der Sicht der Zulassung von pneumologischen Arzneimitteln bitten wir nachfolgend aufgeführte Aspekte mit in die abschließende Nutzenbewertung der Kombinationspräparate zur Asthmatherapie einfließen zu lassen.

1.) MEDIZINISCHE NOTWENDIGKEIT VON KOMBINATIONSPRÄPARATEN

- Die 2006 modifizierte GINA-Guideline¹ empfiehlt, insbesondere bei Kindern, die fixe der freien Kombination vorzuziehen.
- Durch die fixe Kombination kann bei adäquater Indikationsstellung die gemeinsame Gabe des LABA's² und des ICS's³ gesichert werden. Insbesondere vor dem Hintergrund der Ergebnisse der SMART-Studie, sollte eine unerwünschte und risikobehaftete alleinige Gabe des LABAS verhindert werden. Dies wird durch eine fixe Kombination gewährleistet.
- Eine erst kürzlich zugelassene fixe Kombination (MDI⁴: Beclometason und Formoterol) zeigte bezüglich der symptomfreien Tage und der Anzahl der Exazerbationen einen Vorteil gegenüber der separaten Applikation der Einzelsubstanzen (MDI/DPI⁵).

2.) KRITERIEN FÜR DIE ZULASSUNG

- Es gibt keine klassischen Generika bei topischen Arzneimitteln.
- Für eine suffiziente intrathorakale und alveolare Deposition ist nicht nur der Wirkstoff mit seinen sehr differierenden physikochemischen Eigenschaften, sondern auch das Applikationsgerät (Device) verantwortlich. Aufgrund dessen werden bei den verschiedenen inhalativen Arzneimitteln unterschiedliche Depositionscharakteristika und somit auch eine variable klinische Wirksamkeit trotz identischer Wirkstoffe festgestellt.

¹ GINA: Global Strategy for Asthma Management and Prevention

² LABA: Lang wirksamer Beta-2-Agonist

³ ICS: Inhalatives Kortikosteroid

⁴ MDI: Metered Dose Inhaler

⁵ DPI: Dry powder Inhaler

3.) COMPLIANCE

- Die vom IQWiG geforderten klinischen Studien im angemessenen Design mit patientenrelevanten Endpunkten wie beispielsweise Atemnot zur Einschätzung der Compliance erscheinen schwer realisierbar. Die Verblindungstechnik (double-blind, double-dummy) in klinischen Studien mit inhalativen Arzneimitteln sichern unstrittig einen hohen Evidenzgrad der Studien. Wir stimmen dem IQWiG dahingehend zu, dass durch die zusätzlichen Inhalationen mit dem Dummy diese Studien aber unter dem Gesichtspunkt der Compliance nicht auswertbar sind. Über die Akzeptanz von Alternativen wie offenen prospektiven Studien, Anwendungsbeobachtungen und/oder Kohortenstudien sollte nachgedacht werden.
- In der EU-Guideline „Note for Guidance on fixed combination medicinal products“ (CPMP/EWP/240/95) wird eine Vereinfachung der Therapie mit einer Verbesserung der Patientencompliance gleichgesetzt .

4.) MÖGLICHKEITEN ZUR DOSISADAPTATION BEI INHALATIONSPRÄPARATEN

- Im Abschnitt 4.2 (Dosierung, Art und Dauer der Anwendung) der derzeit in Deutschland verfügbaren informativen Texte der 4 Kombinationspräparate wird explizit und eindeutig auf die Möglichkeiten der Dosisadaptation / Therapieadaptation / Therapieoptimierung verwiesen.
- In Übereinstimmung mit den nationalen Versorgungsleitlinien wird zudem auf die regelmäßige Überprüfung einer adäquaten Handhabung des Inhalationsgerätes verwiesen.

DETAILLIERTE STELLUNGNAHME

1.) MEDIZINISCHE NOTWENDIGKEIT VON KOMBINATIONSPRÄPARATEN

Die Kombination aus einem ICS und einem LABA ist erst bei einem mittelschweren bis schweren persistierenden Asthma indiziert: PEF-Variabilität 20-30%; FEV₁: <60-80% des Sollwertes in Kombination mit asthmatischen Symptomen wie Atemnot, Husten, Giemen, Pfeifen, Brummen; Engegefühl in der Brust tagsüber täglich und mehr als einmal/Woche nachts. Diese Symptome können zu einer eingeschränkten körperlichen und physischen Aktivität führen. Durch die Kombinationstherapie wird eine gute antiinflammatorische Wirksamkeit erzielt und eine effektive Bronchodilatation und damit eine gute Symptomkontrolle sichergestellt.

Aus pharmakologischer Sicht sind die verschiedenen Wirkungsweisen der Einzelkomponenten, aber auch die möglichen additiven/synergistischen Effekte einer Kombinationstherapie bestehend aus einem ICS und einem LABA hervorzuheben.

ICS:

- Suppression der chronischen Entzündung
- Verminderung der bronchialen Hyperreagibilität
- Eine Erhöhung der Expression von β_2 -Adrenozeptoren (Gegensteuerung bei der Tachyphylaxieentwicklung durch die Langzeit-LABA-Gabe ?) wird ebenfalls diskutiert.

LABA:

- Langandauernde bronchodilatatorische Wirkung
- Reduzierung der Plasmaexsudation; Reduzierung der Freigabe von Mediatoren aus den Mastzellen
- Zudem gibt es experimentelle Evidenz, dass Betamimetika über molekulare Mechanismen Glukokortikoidrezeptoren aktivieren können.

Bei Patienten, die unter einem mittelgradigen bis schwergradigen persistierenden Asthma leiden, stellt die kombinierte Therapie aus einem ICS und einem LABA eine nachweislich effiziente Therapieoption dar. Die Kombinationstherapie ist, wie schon vom IQWiG festgestellt wurde, einer Therapie mit einem höher dosierten ICS überlegen (FACET-Studie; GOAL-Studie).

Des Weiterem stimmen wir dem IQWiG in soweit zu, dass im direkten Vergleich einer fixen versus einer freien Kombination aus Fluticason und Salmeterol bzw. Budesonid und Formoterol unter der Verwendung von identischen Inhalationsgeräten keine Unterlegenheit eines der beiden Kombinationsarten festgestellt werden konnte.

An dieser Stelle sollte jedoch auf eine umfangreiche 24-wöchige klinische Studie bei Patienten mit mittelgradigem bis schwerem Asthma verwiesen werden. Bei einer Behandlung mit einem erst kürzlich zugelassenen fixen Kombinationspräparat (MDI) gegenüber der separaten Inhalation der beiden Wirkstoffe (MDI/DPI) wurde eine Zunahme der symptomfreien Tage und eine stärkere Reduktion der Rate an Exazerbationen zugunsten der fixen Kombination festgestellt (12). Ob dieses Ergebnis auf einer verbesserten technischen Applikation der fixen Kombination und/oder auf die Verwendung von unterschiedlichen Inhalationsgeräten bei der freien Kombination basiert, bleibt zu diskutieren. Es ist aber eindeutig ersichtlich, dass es potentielle und klinisch relevante Unterschiede zwischen den einzelnen inhalativen Arzneimitteln (d.h. Einheit aus Wirkstoffzubereitung und Inhalationsgerät) trotz identischer Wirkstoffe in vergleichbaren Dosierungen gibt.

Die 2006 modifizierte GINA-Guideline empfiehlt, insbesondere bei Kindern, die fixe der freien Kombination vorzuziehen (8).

Europaweit wurde der Hinweis einer erhöhten Rate von Asthma bedingten Todesfällen, insbesondere auch im Zusammenhang mit einer alleinigen LABA-Therapie, diskutiert (SMART-Studie). Die Pharmakovigilanz Working Group des Ausschusses für Humanarzneimittel bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) verfasste im Januar 2006 bezüglich dieses Sicherheitsaspektes einen harmonisierten Wortlaut für die

informativen Texte von inhalativen langwirksamen Beta-2-Agonisten einschließlich der LABA enthaltenden Kombinationsprodukte (10) mit der Empfehlung, ein LABA nur in Kombination mit einem ICS anzuwenden. Durch die Anwendung einer fixen Kombination kann diese gemeinsame Gabe der LABA- und der ICS-Komponente gesichert werden. Aufgrund der verschiedenen Wirkprinzipien (bronchodilatatorische Wirkung des LABA ist im Gegensatz zur antientzündlichen Komponente des ICS unmittelbar für den Patienten spürbar) ist eine Sicherstellung der dauerhaften Anwendung der ICS Komponente bei einer freien Kombinationstherapie bestehend aus einem LABA und einem ICS auch unter dem Aspekt der Therapietreue / Compliance kritisch zu hinterfragen.

2.) KRITERIEN FÜR DIE ZULASSUNG

a) Generelle Aspekte bei inhalativen Arzneimitteln

Aus Sicht des BfArM's werden die Besonderheiten der pneumologischen Externa-Therapie im Vorbericht des IQWiG sehr allgemein gehalten. Insbesondere sollte in der abschließenden Bewertung beachtet werden, dass bei einem inhalativen Arzneimittel nicht nur der Wirkstoff selbst, sondern auch das für eine suffiziente Deposition am Wirkort verantwortliche Applikationssystem für die Wirksamkeit, Verträglichkeit, Unbedenklichkeit und Schaden entscheidend ist (4).

Trotz eines gleichen Wirkstoffes und einer gleichen abgemessenen Menge des Wirkstoffes im Gerät können sowohl durch relevante biophysikalische und biochemische Unterschiede zwischen den Applikationssystemen als auch durch die Eigenschaften des inhalativen Wirkstoffes per se das Ausmaß der Wirksamkeit klinisch relevant beeinflusst werden. So weisen die verschiedenen Applikationssysteme wie Trockenpulverinhalationssysteme mit den verschiedenen Anforderungen an einen inspiratorischen Mindestfluss (DPI), treibgasgetriebene Dosieraerosole (pMDI) und Vernebler gänzlich verschiedene Charakteristika, die die Lungendeposition des Wirkstoffes wesentlich beeinflussen, auf:

- Sprühstoßcharakteristika
- Vorliegen als Suspension, Emulsion, Lösung, reines Wirkstoffpulver, Wirkstoff mit Trägersubstanz
- Zusammensetzung an feinen Partikeln oder Tröpfchen (1-5 µm),
- Morphologie der Pulverpartikel,
- elektrostatische Aufladung der Pulverpartikel
- Einfluss von Hilfsstoffen etc. (7).

Es ist zu unterscheiden zwischen der Wirkung einer Substanz und der Wirksamkeit des Fertigarzneimittels; letztere ist abhängig von der komplexen Interaktion zwischen Wirkstoff, Applikationssystem und Patient mit dem Erfolgsorgan Lunge („Note for Guidance on clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents“ CPMP/EWP/239/95).

Unabhängig vom Wirkstoff erfordern die verschiedenen Applikationssysteme unterschiedliche Handhabungen und unterschiedliche Atemmanöver zur Wirkstoffapplikation (z. B. DPI: schnell und tiefes Atemmanöver; MDI: koordiniertes, tiefes und langsames Atemmanöver). In der 2006 veröffentlichten nationalen Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma (9) werden auch die verschiedenen Inhalationssysteme im Hinblick auf Verordnung, Technik und Training diskutiert. Insbesondere wird darauf verwiesen, dass, wenn möglich, für die Dauertherapie das gleiche Inhalationssystem (d.h. nur ein Typ eines MDI's bzw. eines DPI's) für alle inhalativen Medikamente verordnet werden sollte. Dieser praxisnahe und patientenrelevante Hinweis steht in Diskrepanz zu einer alleinigen Wirkstoffbetrachtung unabhängig vom Applikationsgerät.

Es wird in dieser Leitlinie des Weiteren darauf verwiesen, dass bei einem Wechsel von einem Dosieraerosol zu einem Pulverinhalator und umgekehrt trotz identischer Wirkstoffe eine Anpassung der Medikamentendosis notwendig werden kann. Dies unterstreicht, dass prinzipiell der Begriff „Generika“ bei topisch zu applizierenden Arzneimitteln nur bedingt anwendbar ist bzw. dass es aus wissenschaftlich-medizinischer Sicht einer differenzierten

Betrachtung der Arzneimittelzubereitung inklusive des Inhalationsgerätes hinsichtlich des Austausches verschiedener Präparate bedarf (im Gegensatz zu beispielsweise orale schnell freisetzende Darreichungsformen).

Zusätzlich ist zu bemerken, dass es wenig hilfreich ist, wenn der Patient eine evidenzbasierte Wirkstofftherapie erhält, aber die Inhalationstechnik des Inhalationsgerätes nicht beherrscht (z. B. mangelnde Unterweisung in der Handhabung; Verwechslung der verschiedenen Handhabungen aufgrund der Verordnung von verschiedenen Typen von Inhalationsgeräten) bzw. nicht beherrschen kann (z.B. nicht Überwindung des gerätespezifischen Widerstandes bei DPI's). Selbst bei einer adäquaten Handhabung des Inhalationsgerätes kann es bei identischen Wirkstoffen gerätespezifisch zu klinisch relevanten Unterschieden in der extrathorakalen, intrathorakalen und alveolären Deponierung des Wirkstoffes kommen (7).

b.) Spezielle Anforderungen an die Zulassung von Kombinationspräparaten

Hinsichtlich der Zulassung von Kombinationspräparaten wird in der oben erwähnten „Note for Guidance (CPMP/EWP/240/95)“ explizit aufgeführt, dass ein Kombinationspräparat nur auf der Basis von validen therapeutischen Prinzipien und unter Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses (§ 25 AMG; Artikel 26 der Richtlinie 2001/83/EG) akzeptiert werden kann. Dieses therapeutische Grundprinzip ist für die in Deutschland marktgängigen Kombinationspräparate Symbicort (AstraZeneca), Viani (GSK), Atmadisk (Schwarz Pharma) und Foster (AscheChiesi) trotz der verschiedenen Wirkstoffe belegt. Für die Zulassung von inhalativen Kombinationspräparaten kann der alleinige Vorteil der Vereinfachung der Therapie (Reduzierung der täglichen Hubzahl; Sicherstellung einer adäquaten Therapie) aufgrund der oben genannten Guideline (CPMP/EWP/240/95) nicht akzeptiert werden. Es ist deswegen eine prinzipielle zusätzliche Anforderung, dass eine Verbesserung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses entweder durch den Nachweis eines zusätzlichen oder potenzierten Nutzens oder durch den Nachweis der positiven Wechselwirkung der einzelnen arzneilich wirksamen Bestandteile des Kombinationspräparates hinsichtlich des Aspektes der unerwünschten Arzneimittelwirkungen gezeigt werden soll. Der zusätzliche therapeutische Nutzen ist entweder durch eine vergleichbare Effektivität des Kombinationspräparates gegenüber einer höheren Dosierung der Einzelsubstanzen oder durch eine klinisch signifikant bessere Effektivität des Kombinationspräparates gegenüber einer freien Gabe der Einzelsubstanzen darzulegen. Diese Daten sind durch ein besseres bzw. durch ein akzeptierbares Sicherheitsprofil zu untermauern. Durch die Besonderheiten in der Asthmatherapie (Therapie eines persistierenden Asthmas basiert auf einer primären ICS-Therapie) ist lediglich ein Vergleich zu dem höher dosierten ICS aus ethischen Gründen vertretbar (1-4).

Vor diesem Hintergrund muss aus Sicht der zulassenden Behörde unterstrichen werden, dass inhalative Kombinationspräparate aus einem ICS und einem LABA zur Therapie eines persistierenden mittelgradigen bis schweren Asthmas in Deutschland/Europa nicht nur aufgrund der Vereinfachung des Therapieregimes, sondern auch aufgrund eines zusätzlichen therapeutischen Nutzens zugelassen werden. Dieser zusätzliche therapeutische Nutzen wurde in denen zur Zulassung führenden Pivotalstudien meist primär durch eine Verbesserung der Lungenfunktion durch die Gabe des Kombinationspräparates im Vergleich zu einer höher dosierten ICS-Therapie gezeigt. Zusätzlich wurden als sekundäre Endpunkte auch andere klinisch relevante Parameter der Asthmakontrolle in diesem Zusammenhang betrachtet (z.B. Studienendpunkte wie Anzahl der täglichen und nächtlichen asthmatischen Symptome; nächtliches Erwachen; Limitierung in der Absolvierung der täglichen Aktivitäten; Gebrauch von Reliever-Medikation; Anzahl der Exazerbationen und Zeit bis zur ersten Exazerbation). Aufgrund der in den letzten Jahren erheblich verbesserten Möglichkeiten einer suffizienten Asthmatherapie (z.B. durch neue Applikationssysteme; Änderungen der physikochemischen Eigenschaften der Arzneimittelzubereitung, neue Wirkstoffe, harmonisierte und offensichtlich effiziente Empfehlungen zur Asthmatherapie durch die verschiedenen Fachgesellschaften) ist der

Aspekt der Sterblichkeit zur Einschätzung der Effektivität von asthmatischen Substanzen von geringerer Relevanz.

3.) COMPLIANCE

Aus Sicht des IQWiG konnte eine bessere Compliance der Patienten auf Basis des analysierten Datenmaterials nicht bestätigt werden, und das Fehlen spezifischer Studien mit einer ausreichenden Evidenz wurde als Hinweis gewertet, dass die Compliance einer fixen Kombination mit einer Gabe der Einzelsubstanzen gleichwertig ist.

In diesem Zusammenhang ist herauszustellen, dass in der 1996 vom damaligen Ausschuss für Humanarzneimittel (CPMP) verabschiedeten „Note for Guidance on fixed combination medicinal products“ (CPMP/EWP/240/95) eine Vereinfachung der Therapie mit einer Verbesserung der Patientencompliance gleichgesetzt wird. Diese Leitlinie stellt weiterhin den aktuellen Stand des Wissens dar.

Die vom IQWiG geforderten Studien im angemessenen Design mit patientenrelevanten Endpunkten wie beispielsweise Atemnot erscheinen aus medizinischer und regulatorischer Sicht schwer durchführbar. Klinische Studien mit inhalativen Arzneimitteln werden im „dummy Design“ doppelt verblindet. Durch diese Technik der Verblindung wird zwar ein hoher Evidenzgrad der Studie gesichert, die zusätzlichen Inhalationen sind aber praxisfern. Insofern stimmen wir dem IQWiG zu, dass diese Studien unter dem Gesichtspunkt der Compliance nicht auswertbar sind. Alternativen zur Evaluierung der Compliance bei Kombinationspräparaten versus Einzelpräparaten wie beispielsweise offene prospektive Studien, Anwendungsbeobachtungen und/oder Kohortenstudien lassen zwar nur limitierte Schlussfolgerungen zu, müssten aber nach Ansicht des BfArM's mangels evidenterer Methoden zur Analyse der Compliance beachtet werden.

4.) MÖGLICHKEITEN ZUR DOSISADAPTATION BEI INHALATIONSPRÄPARATEN

Der vom IQWiG aufgeführte mögliche Nachteil der mangelnden Flexibilität einer fixen Kombination bei einer wünschenswerten Dosisanpassung oder Dosisreduktion einer Einzelsubstanz berücksichtigt nicht die zulassungskonforme Anwendung der Arzneimittel. Vor dem Hintergrund dieses klinisch relevanten Aspektes wird im Abschnitt 4.2 der Fachinformationen (Symbicort®, Viani®, Atmadisk®, Foster® (5)) der in Deutschland zugelassenen Kombinationspräparate folgender Hinweis zur Dosisadaptation/Therapieadaptation/Therapieoptimierung gegeben:

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

- *„Patienten sollten regelmäßig von einem Arzt untersucht werden, so dass eine optimale Dosierung von /.../ gewahrt bleibt. Die Dosierung sollte so angepasst werden, dass eine effektive Kontrolle der Symptome mit der niedrigsten Dosierung erreicht wird. In Fällen, in denen die Kontrolle der Symptomatik mit der niedrigsten empfohlenen Dosisstärke erreicht wird, könnte der nächste Schritt darin bestehen, ein ICS allein anzuwenden.“*
- *„Wenn ein Patient Dosiskombinationen benötigt, die nicht mit dem Kombinationspräparat zur Verfügung stehen, sollten geeignete Dosierungen eines Beta-2-Agonisten und/oder eines Kortikosteroids mit separaten Inhalatoren verordnet werden.“*

In der nationalen Asthmaleitlinie wird bei einer über einen längeren Zeitraum stabilen Erkrankung und unter der Voraussetzung einer guten Asthma-Kontrolle eine stufenweise Reduzierung der Therapiemaßnahmen empfohlen, sofern hierunter keine Verschlechterung der Asthmakontrolle eintritt. Im Falle einer Umstellung auf die alleinige Gabe eines ICS (idealerweise unter Beibehaltung des bisherigen ICS) stehen dem Verschreiber im Vergleich zur bisherigen Therapie mit einem Kombinationspräparat identische Applikationssysteme (z.B. Turbohaler; Diskus) zur Verfügung. In jedem Fall sollte das für den jeweiligen Patienten

geeignete Applikationssystem unter Beachtung der verschiedenen Vor- und Nachteile der einzelnen Applikationssysteme verordnet werden (z.B. Nutzung von Inhalationshilfen (Spacer) bei MDI's ist insbesondere für Kinder relevant) (11).

Neben der Überprüfung der medikamentösen Asthmatherapie sollte durch den Verschreiber in jedem Fall auch eine regelmäßige Überprüfung der adäquaten Handhabung des Inhalationsgerätes erfolgen (6).

Zusammenfassung:

Die Effizienz einer Kombinationstherapie bestehend aus einem ICS und einem LABA ist für die Therapie des mittelschweren bis schweren persistierenden Asthmas unstrittig. Eine Nutzenbewertung einer fixen versus einer freien Kombination kann aus Gründen der Besonderheiten der topischen Therapie einer asthmatischen Erkrankung nur im direkten Vergleich des gesamten Arzneimittels (d.h. Wirkstoff einschließlich seiner physikochemischen Eigenschaften und dem dazugehörigen Inhalationsgerät) erfolgen. Die im vorläufigen IQWiG-Bericht auf einer isolierten Wirkstoffbewertung basierenden allgemeinen Schlussfolgerungen können folglich aus medizinisch-wissenschaftlicher und regulatorischer Sicht nicht vollständig unterstützt werden. Bei einer Verallgemeinerung der erhobenen Daten ist eine nachteilige Auswirkung auf das Ziel einer jeden Asthmatherapie „vollständige Kontrolle der asthmatischen Erkrankung“ nicht auszuschließen.

Literatur:

1. Note for Guidance on fixed combination medicinal products (CPMP/EWP/240/95)
2. Note for Guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of asthma (CPMP/EWP/2922/01)
3. Points to consider on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OiP) (CPMP/EWP/4151/00)
4. Note for Guidance on clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents (CPMP/EWP/239/95)
5. Fachinformation Kantos®; AscheChiesi; Juni 2006
6. Petro W, Schuppenies A: Inhalative Therapie mit Dosier-Aerosolen: Fehleranalyse und Varianten der Verbesserung 2005; 59: 316-320
7. Voshaar T: Therapie mit Aerosolen 2005; ISBN 3-89599-757-9
8. Global Strategy for Asthma - Management and Prevention (GINA) updated 2006
9. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma; Pneumologie 2006; 60:139-183
10. LABA SPC Wording agreed at PhVWP January 2006
11. Price D: Do healthcare professionals think that dry powder inhalers can be used interchangeably? Int J Clin Pract Suppl 2005; 149: 26-9
12. Bonnet-Gonod; Poster 1320, ERS 2006

5. Bundesverband der Pneumologen

Autoren:

Dr. Andreas Hellmann, Vorsitzender

Adresse:

Dr. Andreas Hellmann

Hainenbachstr. 25

89522 Heidenheim



Bundesverband der Pneumologen in Deutschland

Dr. med. Andreas Hellmann
Vorsitzender
Hainenbachstrasse 25
89522 Heidenheim
Fon 07321-949919
Fax 07321-949819
hellmann.andreas@t-online.de

Bundesverband der Pneumologen • Grottenau 2 • 86152 Augsburg

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

EWEGANGEN 14. Feb. 2007

Ihre Zeichen, Ihre Nachricht vom

Unser Zeichen, unsere Nachricht vom

Telefon, Name

Datum 11.02.07

Stellungnahme des Bundesverbandes der Pneumologen zu Vorbericht IQWiG. Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale. Vorbericht A05/13. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); Januar 2007.

1. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien:

Long-acting beta2-agonists for chronic asthma in adults and children where background therapy contains varied or no inhaled corticosteroid.
Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24;(1):CD001385

2. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien:

Die Bewertung und Interpretation der eingeschlossenen Studien ist unter den vom IQWiG angenommenen Prämissen des ausschließlichen Einschlusses von randomisierten, plazebokontrollierten Studien folgerichtig und wird von uns nicht kritisiert.

3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung.

Der Vorbericht des IQWiG vergleicht die Unterschiede einer fixen Kombination LABA/ICS mit der freien Kombination beider Substanzen und kommt zu dem Schluss, dass keine Überlegenheit der fixen Kombination gegenüber der freien Kombination aus der zugrunde gelegten Studienlage zu entnehmen ist.

Bezüglich der Zielgrößen, Asthma-Symptomatik, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Beeinträchtigung der Aktivitäten des

Vorstand: Dr. Andreas Hellmann (Vorsitzender) • Dr. M. Barczok • Dr. Manfred Franke • Dr. Thomas Hering • Dr. Götz Riedel • Dr. Michael Weber • Dr. Martina Wencker • Ehrenvorsitzender: Dr. D. Rohde • Geschäftsstelle des BfP: • med info GmbH • Hainenbachstr. 25 • 89522 Heidenheim

täglichen Lebens überrascht dieses Ergebnis nicht. Dieses Ergebnis steht nicht im Widerspruch zu den Empfehlungen der gültigen Leitlinien (z.B. NVL des ÄZQ). Eine Überlegenheit der fixen Kombinationen wäre ja nur dann zu erwarten, wenn ein additiver oder potenzierender Effekt der Kombination bestehen würde. Dies scheint nicht der Fall zu sein. Die Studien belegen, dass kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Applikationsformen besteht, eine Überlegenheit der freien Kombination beider Substanzen lässt sich aber ebenfalls nicht nachweisen.

Die Dauertherapie mit inhalativen Steroiden beim Asthma bronchiale ist in nationalen und internationalen Leitlinien die Basis der Behandlung in den Schweregraden 2 bis 4. Belege für die Wirksamkeit insbesondere in Bezug auf die Zielgrößen Asthma-Symptomatik, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens liegen vor und waren Grundlage der Leitlinienerstellung. (Siehe dort!)

Ein Zusatznutzen fester Kombinationen konnte nun in den hier untersuchten Studien nicht festgestellt werden. Alle untersuchten Studien, bis auf die Studie von Rosenhall 2002 waren u.a. doppelblind und double-dummy. Die Besonderheiten der Behandlung unter einer solchen Situation mit der Notwendigkeit der Inhalation von drei verschiedenen Devices und die engmaschige Überwachung der Studienteilnehmer, gerade im Hinblick auf die Compliance, lassen keine Rückschlüsse auf die Compliance in der Regelversorgung zu. Patienten, die an Zulassungsstudien und kontrollierten prospektiven Studien teilnehmen, belegen ja bereits mit ihrer Teilnahme eine besondere Bereitschaft zur Therapietreue. Dieses Kollektiv ist somit nicht repräsentativ für Patienten in der ambulanten Versorgung.

Da aber die Adhärenz für den dauerhaften Therapieerfolg eine entscheidende Bedeutung hat (Suissa et al., NEJM 2000), ist evident, dass durch eine bessere Compliance einer Applikationsform ein besseres Behandlungsergebnis zu erreichen wäre. Diese Compliance kann aber in kontrollierten Studien nicht Untersuchungsgegenstand sein.

Der Vorbericht kann zwar keinen Zusatznutzen fixer Kombinationen feststellen, dies gilt aber nur für die Behandlungsbedingungen von doppelblinden und doppelt verblindeten Studien.

Eine Aussage zum Kosten-Nutzenverhältnis in Bezug auf die Therapieziele unter der Behandlungsrealität ist nicht möglich. Der gemeinsame Bundesausschuss hat nun die Aufgabe, zu klären, welche Konsequenz diese Erkenntnis im System der gesetzlichen Krankenversicherung bei der gegenwärtigen Gesetzeslage hat.

Im Vorbericht wird zu Recht darauf hingewiesen, dass die alleinige Inhalation von LABAs beim Asthma gefährlich sein kann. Auch eine erst kürzlich erschienene Cochrane Analyse die über 40.000 Patienten einbezieht (s. Anlage) sieht potentielle Gefahren für Patienten die LABAs ohne ICS inhalieren. Der Einwand (s. Kap. 6.6), dass bei ausschließlichem Einsatz von Kombinationen, ICS zu selten eingesetzt würden, läuft allerdings ins Leere. Es gibt eine große Anzahl von Asthmatikern, die mit einem ICS und einem kurzwirksamen Betamimetikum b. Bed. ausreichend behandelt werden können. Wir werden deshalb immer ICS als Monopräparate brauchen! Es ist vielmehr leider in der Praxis so, dass bei Patienten mit schlechter Compliance ICS ohne Kombinationspräparate zu häufig abgesetzt und dadurch zu

niedrig oder gar nicht gegeben werden.

Auch das Argument einer möglicherweise schlechteren Dosisanpassung (s.S.3) ist nach unserer Auffassung nicht stichhaltig, da die Präparate jeweils in 3 verschiedenen Wirkstärken vorliegen und bei der Kombination Formoterol/Budesonid auch eine Variation über eine Anzahl der Inhalationen möglich ist.

Unserer Ansicht nach ist die ohne Zweifel interessante Frage, ob die fixen Kombinationen Vorteile in Bezug auf die Therapieziele haben durch kontrollierte Studien nicht zu klären. Nach den engen Vorgaben, die sich das IQWiG in der Beurteilung der Wirksamkeit von Therapien gegeben hat, musste dieses folgerichtig eine Äquivalenz bei allen 3 untersuchten Alternativen feststellen.

Informationen zur Compliance ließen sich aber durchaus aus den tatsächlichen patientenbezogenen Versorgungsdaten gewinnen. Geeignet dazu wären z.B. die Verordnungsdaten innerhalb eines Arzneimittelprogramms, wie es z.B. in Bayern von der kassenärztlichen Vereinigung zur Frühinformation ihrer Mitglieder eingesetzt wird.

Erste Berichte (pers. Mitteilung) stützen die Hypothese, dass die Gruppe der Patienten, die mit einer Monotherapie mit LABA unter der Diagnose Asthma behandelt werden, durchaus nicht vernachlässigbar klein ist.

Hierbei wäre zu klären, ob die Adhärenz von Patienten mit Kombinationspräparaten besser ist, als bei Einsatz der Einzelsubstanzen.

Zusätzlich haben wir zitiert:

Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24;(1):CD001385

Long-acting beta2-agonists for chronic asthma in adults and children where background therapy contains varied or no inhaled corticosteroid.

Abstract in Anlage, Volltext noch nicht verfügbar



Dr. Andreas Hellmann
Vorsitzender des Bundesverbandes der Pneumologen

6. Deutsche Atemwegsliga

Autoren:

Prof. Dr. Ralf Wettengel, Ehrenpräsident

Dr. Peter Kardos, Schatzmeister

Prof. Dr. Heinrich Worth, Vorsitzender

Adresse:

Dr. Peter Kardos

Gemeinschaftspraxis und Klinik Maingau

Scheffelstr. 33

60318 Frankfurt am Main

Stellungnahme zum Vorbericht Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Die Analyse „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale“ kommt zu dem Schluss, dass der Einsatz der fixen Kombination von Salmeterol und Fluticason bzw. von Formoterol und Budesonid in der Behandlung des Asthmas zu vergleichbaren Erfolgen bei vergleichbaren Raten an unerwünschten Ereignissen führt wie der Einsatz der freien Kombination der genannten Substanzen in äquivalenter Dosierung und unter Verwendung jeweils identischer Inhalationsgeräte. Darüber hinaus erwies sich keine der beiden untersuchten fixen Kombinationen (Formoterol/Budesonid oder Salmeterol/Fluticason) der anderen hinsichtlich der Nutzen-Schaden-Relation als überlegen.

Diesen Schlussfolgerungen ist ohne Einschränkung zuzustimmen.

Die gleichzeitige Anwendung inhalativer Kortikosteroide (ICS) und lang wirksamer Beta-2-Rezeptoragonisten (LABA) in der Asthma-Behandlung wird in der Analyse des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nicht in Frage gestellt. In Einklang mit aktuellen Leitlinien zur Asthma-Therapie in Deutschland (Versorgungsleitlinie Asthma, Zitat lt. IQWiG sowie Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin [1]) sollte daher bei Asthma-Patienten, die einer Dauertherapie mit Salmeterol und Fluticason bzw. Formoterol und Budesonid unter Verwendung der geprüften Inhalatoren bedürfen, wenn immer möglich die feste Kombination beider Substanzen verordnet werden. Dies gilt auch deshalb, weil diese festen Kombinationen bei vergleichbarer Therapiequalität kostengünstiger als die jeweiligen Einzelsubstanzen in freier Kombination sind.

Die IQWiG Untersuchung wurde unter dem Aspekt der Wirtschaftlichkeit der fixen Kombinationen durchgeführt. In dem IQWiG Bericht wird jedoch nicht erwähnt, dass ein Einspareffekt nur dann entsteht, wenn die (patentierten) fixen Kombinationen durch freie Kombinationen kostengünstigerer Generica ersetzt werden würden. Es ist auf diesen rein wirtschaftlichen Aspekt hinzuweisen, der jedoch in der IQWiG-Analyse nicht untersucht wurde. Es ist nicht bekannt, inwieweit die festen Formoterol-Budesonid bzw. Salmeterol-Fluticason - Kombinationen durch eine freie Kombination generischer Präparate (Beclomethason, Budesonid, Formoterol) ersetzt werden können. Hier ist nicht nur auf die dann notwendige Inhalation zweier Präparate, sondern auch auf die Handhabung ggf. zwei verschiedener Inhalatoren hinzuweisen. Hierzu sind uns keine klinischen Prüfungen bekannt, so dass auf der Grundlage der vom IQWiG angewandten Methodik (vgl. Punkt 4 des Prüfberichts) eine auf Evidenz basierende Beantwortung dieser Frage nicht möglich ist. Gestützt auf die IQWiG Prinzipien und im Interesse der Qualität der Asthma-Therapie sind u. E. Analogie-Schlüsse zu dieser Fragestellung weder möglich noch zulässig.

Die Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit einer Asthma-Therapie ist nicht nur von den pharmakologischen Eigenschaften eines Medikaments oder einer Kombination, sondern in hohem Maße auch von der Therapietreue (im IQWiG Bericht: Compliance) der Patienten abhängig. Ein Hauptargument für die feste Kombination ist aus der Sicht der Unterzeichner die damit verbundene bessere Therapietreue.

Grundsätzlich kann die Therapietreue eines Patienten bei Gebrauch von einem oder zwei separaten, ggf. unterschiedlichen Inhalatoren und bei u. U. unterschiedlicher Anzahl von Inhalationen nicht als identisch vorausgesetzt werden. Beobachtungsstudien und die Auswertung von Verschreibungsdaten großer Krankenversicherer belegen, dass Asthma-Patienten unter der Behandlung mit festen LABA-ICS – Kombinationen im Gegensatz zu freien Kombinationen oder der Therapie mit Monokomponenten eine höhere ICS-Adhärenz und einen niedrigeren Verbrauch an kurzwirksamen Bronchodilatoren (Bedarfsmedikation als ein Surrogatparameter für schlechte Asthma-Kontrolle) aufweisen.[2;3]

Im Vorbericht wird aber zu Recht darauf hingewiesen, dass die Studienlage zur Frage einer möglicherweise besseren Therapietreue unter Behandlung mit fixen Kombinationen insgesamt unzureichend ist. Ferner sei eine bessere Adhärenz nur dann vorteilhaft, wenn sich hierdurch patientennahe Endpunkte wie Exazerbationen, Inanspruchnahme des behandelnden Arztes, Notfall- und Krankenhausbehandlungen, Lebensqualität etc bessern ließen. Es ist u.E. aber fraglich, ob selbst die vom IQWiG angeregten offenen randomisierten Studien die Frage nach der Therapietreue in der täglichen Praxis beantworten können. In Studien ist die Therapietreue allein durch die unter Studienbedingungen zwangsläufig höhere Betreuungsintensität besser als im wirklichen Leben ohne jedes Monitoring der Therapieadhärenz. Somit würde eine randomisierte offene klinische Studie zur Überlegenheit der fixen Kombination die Frage nach der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die tägliche Praxis („external validity of the results“) nicht befriedigend beantworten. Hierzu sind eher retrospektive Fall-Kontrollstudien mit patientenrelevanten Endpunkten und Krankenhausbehandlungen aus Registern von Versicherungen geeignet. Bislang wurden solche Studien nur in den USA [4] und in Kanada [5] – mit signifikant besseren Ergebnissen für die fixe versus freie Kombination - durchgeführt. Inwieweit sich diese Ergebnisse auf unsere Verhältnisse übertragen lassen, bleibt jedoch offen. Die Deutsche Atemwegsliga würde solche Studien in Deutschland begrüßen, die mit Priorität durchgeführt werden sollten. Die FDA (Federal Food & Drug Administration der USA) verpflichtet Hersteller, geeignete Studien zu offenen Fragen – auch nach der Zulassung – durchzuführen (Beispiel: SMART Studie[6]). Auch IQWiG oder die deutschen Kostenträger kämen für die Finanzierung einer solchen Studie in Betracht.

Das Gegenargument im IQWiG Dokument, dass eine bessere Adhärenz nicht notwendiger Weise eine Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte bewirkt, ist durch die aufgeführte Literatur (Seite 128, Zitate 81, 82) nicht gestützt. Es wurden zwei Studien aus der Hypertonieforschung zitiert, deren Endpunkte lediglich Surrogatparameter (der systolische und der diastolische Blutdruck) waren. Darüber hinaus wurde in diesen Studien die tägliche Einmalgabe mit täglich zweimaliger Verabreichung verglichen und nicht die Anwendung einer Kombinationstablette mit zwei separat zu verabreichenden Tabletten. Ferner sind die Unterschiede bzw. fehlende Unterschiede in der Wirksamkeit auf den Blutdruck in den beiden Studien rein pharmakodynamisch erklärbar.

Die Behauptung im IQWiG Dokument (Seite 127), dass eine bessere Compliance mit mehr Nebenwirkungen behaftet sein könnte, widerspricht allen bisherigen Behandlungsprinzipien in der Medizin und ist nicht evidenzbasiert.

Der aus unserer Sicht absolut entscheidende Vorteil der fixen Kombinationen ist die damit verbundene Sicherheit für Arzt und Patient, potentiell bedrohliche unerwünschte Wirkungen durch eine LABA Monotherapie zu vermeiden. Dies wird – wie im Vorbericht (6.6, Seiten 129ff) festgestellt – durch die damit verbundene Sicherstellung der ICS-Therapie ermöglicht.

Eine gesicherte ICS-Dauertherapie resultiert in einer verminderten Asthma-Morbidität und – Mortalität[7]. Dagegen ist eine LABA-Monotherapie bei Asthma u.E. nicht zu verantworten[8]. Andererseits verführt der unmittelbar für den Patienten subjektiv erfahrbare Effekt der LABA-Inhalation im Vergleich zum oft erst nach Tagen allmählich einsetzenden Therapieeffekt inhalativer Kortikosteroide viele Patienten zu einer LABA-Übertherapie bei Vernachlässigung oder gar Beendigung der ICS-Anwendung. Aktuelle Ergebnisse einer von der FDA mit dieser Fragestellung initiierten klinischen Prüfung zeigen die erheblichen Risiken dieser verbreiteten Praxis auf [6]. Wie in gültigen Leitlinien (Versorgungsleitlinie Asthma, Zitat lt. IQWiG sowie [1] und www.ginasthma.com.) empfohlen sollten LABA daher nur in Kombination mit ICS verordnet werden. Uns ist außer der Verordnung fester ICS-LABA – Kombinationen keine andere Maßnahme bekannt, mit der die gleichzeitige Anwendung beider Substanzklassen durch den Patienten sichergestellt werden kann. Dies gilt um so mehr, als es das Ziel einer jeden antiasthmatischen Dauertherapie sein muß, die Behandlung für den Patienten so einfach und vor allem so sicher wie möglich zu gestalten. Eine Verringerung der Anzahl der täglich anzuwendenden Medikamente und Inhalatoren stellt unseres Erachtens einen klinisch bedeutsamen Vorteil im Sinne einer einfacheren, leichter zu erlernenden und sicherer anzuwendenden Therapie dar. Auf diese Punkte weisen nationale (Zitate s.o.) und internationale Leitlinien (www.ginasthma.com.) zur Asthma-Therapie ausdrücklich hin. Die Risiken einer unkritischen und von wirtschaftlichen Zwängen diktierten Substitution eines festen Kombinationspräparates durch mehrere, gleichzeitig in verschiedenen Inhalatoren anzuwendende Präparate sind nicht abzusehen. Dies gilt im gleichen Maße für Erwachsene wie auch für Kinder und Jugendliche.

Die im Vorbericht genannten und gegen dieses klinisch und ökonomisch besonders relevante Argument sprechenden Punkte (Seite 129: überflüssige Begleittherapie, keine Dosisanpassung möglich) sind u.E. nicht zutreffend. Selbstverständlich stehen für Patienten, die keine LABA benötigen, ICS als Monotherapie zur Verfügung und selbstverständlich ist mit den zur Verfügung stehenden Dosierungen fester Kombinationen eine Anpassung der Therapie in nahezu allen Situationen in der klinischen Praxis möglich.

Der Vorbericht ist in der vorliegenden Form bereits zum Zeitpunkt seiner Publikation obsolet, weil er weder den Stand der derzeitigen wissenschaftlichen Evidenz noch der Versorgungsrealität widerspiegelt.

Er berücksichtigt nicht die für die Behandlung des Asthmas seit 7/2006 zugelassene dritte fixe Kombination aus Formoterol und Beclomethason. Bei einem eventuellen Ausschluß der festen Salmeterol-Fluticason – bzw. Formoterol-Budesonid – Kombination von der Erstattungsfähigkeit durch den gemeinsamen Bundesausschuss würde die fixe Formoterol/Beclomethason – Kombination weiterhin erstattungsfähig bleiben. Die Folge wäre eine Verunsicherung von Ärzten und Patienten und möglicher Weise eine langwierige und kostenintensive juristische Auseinandersetzung.

Dies gilt im gleichen Maße für eine von IQWiG nicht geprüfte, aber in Deutschland seit 12/2006 zugelassene Indikation für die fixe Kombination aus Formoterol und Budesonid: Die gleichzeitige Anwendung als Erhaltungs- und Bedarfstherapie. Gerade zu dieser Indikation liegen mehrere RCTs zu den patientenrelevanten Therapiezielen Exazerbationen Krankenhausbehandlungen und Notfallbehandlungen [9-11] vor.

Da sich das IQWiG Dokument und folglich die daraus resultierende eventuelle Entscheidung des gemeinsamen Bundesausschusses zur Erstattungsfähigkeit der fixen Kombinationen ausschließlich auf das Asthma bezieht, wird die weitere zugelassene Indikation, COPD, für beide Kombinationen erhalten bleiben. Da eine klare Differenzierung von Asthma und COPD

in vielen Fällen nicht möglich ist [12] werden derzeit wissenschaftlich nicht lösbare Schwierigkeiten bei der Verordnung entstehen und Ärzte wie Patienten verunsichern.

Die im Allgemeinen als sehr gut zu bezeichnende Qualität der Analyse enthält einige methodische Unzulänglichkeiten, auf die wir zum Schluss hinweisen möchten:

- Die Ausführungen auf Seite 123-125 über den Schweregrad der in die Studien eingeschlossenen Patienten sind teilweise unrichtig. Hochnormale FEV1 Werte schließen eine Behandlungsbedürftigkeit nicht aus, da der Schweregrad nicht nur anhand der FEV1, sondern gleichwertig auch anhand der Symptomatik und ICS-Vorbehandlung beurteilt wird. Die eingeschlossenen Patienten waren symptomatisch. Die im vorletzten Absatz auf Seite 124 aufgeführten ICS Dosen gelten nur für nicht vorbehandelte Patienten, dies trifft hier nicht zu.
- Die kritisierte Tatsache, dass in verschiedene Studien Patienten mit verschiedenen Asthma-Schweregraden eingeschlossen worden waren, dient der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien auf Patienten mit verschiedenen Asthma-Schweregraden.
- Es ist schwer vorstellbar und wurde auch nicht belegt, dass die gleichen Substanzen in gleicher Dosierung aus gleichen Inhalationsgeräten einen wesentlichen (statistisch signifikanten und zugleich klinisch relevanten) Unterschied aufweisen würden, wenn sie aus einem oder aus zwei Inhalatoren appliziert werden. Aus der Sicht einer strengen statistischen Methodik muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die Daten aus den vorliegenden Äquivalenz-Studien mit Salmeterol/Fluticason – bedingt durch das „non-inferiority“ Studiendesign - es nicht erlauben eine eventuelle Überlegenheit auszuschließen. In der von IQWiG zitierten Publikation von Zetterström 2001 zur festen Formoterol/Budesonid -Kombination wurde darauf explizit hingewiesen. Bei der Ausführlichkeit und der methodischen Stärke des Vorberichts vermissen wir diese Feststellung.

Die IQWiG Analyse wird politischen Entscheidungsträgern, die zum größten Teil medizinische Laien sind, als Entscheidungsgrundlage dienen. Die Verantwortung gegenüber unseren Patienten gebietet es daher auf die genannten Punkte hinzuweisen um Fehlinterpretationen und darauf basierenden Fehlentscheidungen vorzubeugen.

Dieser Bericht wurde dem Vorstand der Deutschen Atemwegsliga vorgelegt und genehmigt. Mitglieder des Vorstandes:

Herr Prof. Dietrich Berdel, Herr Prof. Roland Buhl, Herr Prof. Carl-Peter Crieé, Herr Prof. Adiran Gillissen, Herr Dr. Peter Kardos, Herr Dr. Michael Köhler, Herr Prof. Wolfgang Leupold, Herr Prof. Helgo Magnussen, Herr Prof. Klaus F. Rabe, Herr Dr. Mathias Rolke, Herr Prof. Claus Vogelmeier, Herr Prof. Tobias Welte, Herr Prof. Ralf Wettengel, Herr Prof. Heinrich Worth.

Literatur

1. Buhl R, Berdel D, Criece CP et al. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. *Pneumologie* 2006; 60:139-177
2. Stoloff SW, Stempel DA, Meyer J et al. Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies. *J Allergy Clin.Immunol.* 2004; 113:245-251
3. Stempel DA, Stoloff SW, Carranza R, Jr. et al. Adherence to asthma controller medication regimens. *Respir Med* 2005; 99:1263-1267
4. O'Connor, RD, Carranza Rosenzweig, J, Stanford, RH, Gilmore, A, Ryskina, K, Legorreta, A, Stempel, D. Asthma-related Exacerbations, therapy switching, and therapy discontinuation: a comparison of 3 commonly used controller regimens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 95, 535-540. 2005.
5. Marceau C, Lemiere C, Berbiche D et al. Persistence, adherence, and effectiveness of combination therapy among adult patients with asthma. *J Allergy Clin.Immunol.* 2006; 118:574-581
6. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006; 129:15-26
7. Suissa S, Ernst P, Benayoun S et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000; 343:332-336
8. Gillissen A, Berdel D, Buhl R et al. beta(2)-Sympathomimetika: Gefahren in der Asthmatherapie? Lehren aus der SMART1 Studie. Eine Stellungnahme der deutschen Atemwegsliga. *Dtsch.Med Wochenschr.* 2007; 132:33-39
9. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP et al. Budesonide/Formoterol Combination Therapy as Both Maintenance and Reliever Medication in Asthma. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 2004; 200407-2884OC
10. Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B et al. Budesonide/Formoterol in a Single Inhaler for Maintenance and Relief in Mild-to-Moderate Asthma: A Randomized, Double-Blind Trial. *Chest* 2006; 129:246-256
11. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr.Med Res.Opin.* 2004; 20:1403-1418
12. Kardos P, Brutsche M, Buhl R et al. Kombination von Asthma und COPD - häufiger als man denkt? *Pneumologie* 2006; 60:366-372

7. Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V.

Autoren:

Andrea Wallrafen

Ingrid Voigtmann

Adresse:

Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V.

Fliethstr. 114

41061 Mönchengladbach

Vorbericht

Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale

2. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien

2.1) Begrenzung auf randomisierte kontrollierte Studien

Die vom IQWiG betrachteten Studien geben nur einen Teil der Alltagsrealität des Patienten wieder.

Die Bedeutung von fixen Kombinationen für Asthmatiker in ihrem individuellen Patientenalltag lässt sich nur durch eine umfassende Sichtweise vollständig darstellen.

Daher genügt es nicht, wenn das IQWiG in seinem Vorbericht ausschließlich „randomisierte kontrollierte Studien“ einbezieht.

Diese Studien arbeiten vorweg mit Ausschlusskriterien zur Definition der Probandengruppen, die nicht die Realität der Asthmatiker als heterogene Patientengruppe abbilden.

Dies bedeutet, dass die Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien eine klinische Testsituation abbilden, die Schlüsse auf eine vergleichbare Klientel zulässt, aber nicht auf die Gesamtheit der Patienten zu übertragen ist. Gleichmaßen ist die klinische Testsituation nicht auf den therapeutischen Alltag zu übertragen. Dies ist nicht zuletzt relevant für die Betrachtung der nachfolgenden Interpretation zum Thema Compliance.

2.2) Compliance

Daten zur verbesserten Compliance und deren Vorteil für die Patienten wurden nicht berücksichtigt.

Die Entwicklung der inhalativen Kortisonpräparate und deren Einführung Anfang der 80-er Jahre war ein wichtiger Schritt in der modernen Asthmatherapie, welcher dazu beitrug, dass Asthmatiker heutzutage mit einer guten und adäquaten medikamentösen Therapie ein nahezu normales, uneingeschränktes Leben führen können.

Der besondere Vorteil von fixen Kombinationen aus inhalativen Kortisonen und langwirksamen β 2-Mimetika liegt in der untrennbaren Einnahme des Kortisons zeitgleich mit dem langwirksamen β 2-Mimetikum.

Die gleichzeitige Einnahme des Kortisons ist nicht für alle Asthmatiker, aber für eine „Kortison-scheuende“ Gruppe von Asthmatikern wichtig.

Kortisonangst / Kortisonaversion

Aufgrund der auch heute immer noch weit verbreiteten Angst vor systemischen Kortisonnebenwirkungen versuchen viele – insbesondere jüngere – Asthmapatienten die Einnahme dieses wichtigen therapeutischen Grundbausteins zu vermeiden.

So genannte „Vielsprüher“, die ihre Symptome allein durch ihr Notfallspray (kurzwirksame β 2-Mimetika) zu behandeln versuchen, sind die Folge und damit eine fehlende Behandlung der zugrunde liegenden Entzündung mit dem Risiko von Asthmaanfällen und irreparablen Spätschäden.

Wie wenig verlässlich sich Patienten bei der Einnahme des wichtigsten Bausteines ihrer Asthmatherapie (nämlich dem inhalierbaren Kortison) verhalten, ist bekannt. Viele Asthmatiker halten sich häufig nicht an die von ihrem Arzt verschriebene Therapie – sie zeigen eine schlechte Therapietreue. Diese Problematik wird sowohl von der deutschen als auch von den internationalen Behandlungsleitlinien (*Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma 2006, GINA Guidelines 2006*) aufgegriffen.

Selbst diejenigen Patienten, die an klinischen Studien teilnehmen und bekanntermaßen eine höhere Therapietreue zeigen als der Durchschnitt der Patienten in der täglichen Praxis (zumaß sie regelmäßig kontrolliert und neu instruiert werden), nahmen in klinischen Studien laut Studienlage ihr inhalatives Kortison nur ungenügend ein.

Der Deutsche Allergie- und Asthmabund e.V. (DAAB) bearbeitet rund 30.000 **Beratungsanfragen** jährlich über seine zentrale Beratungsstelle in Mönchengladbach. Darin nicht eingerechnet sind die Anfragen, die in den Selbsthilfegruppen des DAAB vor Ort eintreffen sowie die Anfragen in den drei Regionalzentren Süd, Nord und Ost. Mehr als 35 % der Ratsuchenden leiden unter Asthma bronchiale und berichten den beim DAAB hauptamtlich beschäftigten wissenschaftlichen Beratungskräften von ihren Problemen mit Asthma im Alltag oder von Problemen mit der Medikation.

Aufgrund der Fülle von Informationen und Daten, die über diese Beratungen jährlich gesammelt werden können, wissen wir, dass

- 1) die Asthmapatienten als Patientengruppe sehr heterogen sind – u.a. hinsichtlich ihrer Schweregrade, der Auslöser / Ursachen und hinsichtlich des Umgangs mit dem Krankheitsbild im Alltag;
- 2) nach wie vor eine weit verbreitete Kortisonangst bei Asthmapatienten besteht, die einhergeht mit dem Wunsch, so wenig Medikamente wie möglich zu nehmen oder auch alternative Behandlungsmethoden vorzuziehen, was wiederum dazu führt, dass das Medikament ohne direkten Wirkerfolg – also das Korticoide – gerne entweder weggelassen oder unkontrolliert reduziert wird, im Sinne einer unregelmäßigen Einnahme.

Was im schlimmsten Fall passieren kann, wenn die regelmäßige Einnahme des inhalativen Kortisons bei gleichzeitiger Therapie mit einem langwirksamen β_2 -Mimetikum nicht sichergestellt wird, zeigt die amerikanische Salmeterol-Sicherheitsstudie, die letztendlich zu einem Black-Box-Hinweis führte. Hier wurde Salmeterol oder ein Placebo zu einer vom behandelnden Arzt bestimmten Therapie hinzu gegeben. Im Laufe der Studie wurden in der Salmeterol-Gruppe mehr Todesfälle beobachtet als in der Placebogruppe, was schließlich zum Abbruch der Studie führte. Nach Meinung von Experten war eine nicht sichergestellte Therapie mit inhalativem Kortison ausschlaggebend für dieses Ergebnis. In der Nachanalyse zeigte sich eine Häufung der Todesfälle gerade bei denjenigen Patienten, die vom Arzt kein inhalierbares Kortison bekamen. Dieser Zusammenhang führte zu einem Sicherheitshinweis der FDA, einem so genannten „Black Box Warning“, in dem davor gewarnt wird, bei Asthma lang wirkende β_2 -Mimetika ohne inhalierbares Kortison anzuwenden.

Durch die fixe Kombination der beiden Wirkstoffe in einem Gerät ist ein Weglassen des Kortisons nicht mehr möglich. Dies ist gerade bei Patienten mit unzuverlässiger Compliance bzw. nicht gut informierten Patienten relevant.

Die Aussage im Vorbericht, eine verbesserte Compliance an sich sei kein patientenrelevanter Nutzen, impliziert, dass eine ärztliche Verordnung von Medikamenten ohne therapeutischen Effekt vorläge und somit keine Wirkung auf den Gesundheitszustand, die Lebensqualität des Patienten zu erwarten sei. Der zusätzliche Hinweis, eine verbesserte Compliance könne auch zu mehr Nebenwirkungen führen, negiert ebenfalls den Effekt einer Asthmatherapie.

Die Aussage, dass eine verbesserte Compliance nicht notwendigerweise mit verbesserten Therapieeffekten einhergehe, lässt sich durch die zu Rate gezogenen Studien (Literaturliste 81, 82) nicht belegen. Diese Untersuchungen waren nicht am Krankheitsbild des Asthma bronchiales ausgerichtet. Darüber hinaus wurde die orale Einnahme eines Wirkstoffs in unterschiedlicher Häufigkeit (einmal täglich versus zweimal täglich) und nicht die Durchführung von zwei nacheinander folgenden Inhalationsvorgängen untersucht. Somit sind die Ergebnisse der zitierten Studien nicht auf die Compliance-Realität von Asthma- Patienten übertragbar.

2.3. Inhalationssysteme

Neben der Sicherung der Kortisoneinnahme haben die fixen Kombinationen für Patienten einen weiteren Vorteil, der im IQWiG-Vorbericht nicht thematisiert wird:

Dies betrifft die deutliche Vereinfachung und Erleichterung der Asthmatherapie für die Betroffenen.

Durch die gleichzeitige Inhalation beider Wirkstoffe über einen gemeinsamen Inhalator verringert sich die Anzahl der zu verwendenden Inhalatoren z.B. von drei auf zwei oder sogar auf einen Inhalator.

Es gibt verschiedene Patientengruppen, die sich schwer tun, verschiedene Inhalatoren auseinander zu halten.

Dies sind vor allem Kinder, ältere Patienten und solche mit Migrations-Hintergrund. Darüber hinaus spielt auch der Bildungsgrad eine wesentliche Rolle bei der Fähigkeit, unterschiedliche Inhalatoren auseinander zu halten und richtig zu handhaben.

Jeder einzelne Inhalator ist genauso verschieden wie jeder Patient, und nicht jedes Inhalationssystem passt zu jedem Patienten.

Ist heute ein Patient unter einer bestimmten Behandlung gut eingestellt und kommt er sowohl mit seiner verschriebenen Therapie als auch mit dem Inhalator gut zurecht, so gilt aus unserer Sicht hier „*never change a winning team*“.

Die im Vorbericht berücksichtigten Studien vergleichen ausschließlich die fixen Kombinationen gegen die jeweiligen Einzelprodukte der Originalhersteller, und dies naturgemäß im gleichen Inhalationssystem.

Aber: In Deutschland gibt es zur Zeit fünf verschiedene inhalative Kortisonssubstanzen.

Diese werden in nahezu 30 verschiedenen Präparaten angeboten, wobei mindestens 15 verschiedene Inhalationssysteme verfügbar sind.

Ähnlich verhält es sich bei den β 2-Mimetika.

Nach der gegenwärtig gängigen Praxis in den Apotheken, hieße dies für die betroffenen Patienten, dass sie bei jeder neuen Verschreibung mit genau dieser Vielzahl an verfügbaren Inhalationssystemen und verschiedenen Präparaten konfrontiert und der Wahl des Apothekenpersonals ausgeliefert wären.

Der Patient würde bei häufig wechselnden Inhalatoren und Präparaten immer wieder mit anderen Geräten konfrontiert und verunsichert. (1,2)

Dies vermindert die Compliance mit entsprechenden Auswirkungen auf den Therapieerfolg und die damit einhergehende Lebensqualität.

Weiterhin unterscheiden sich die verschiedenen Präparate bezüglich ihrer zugesetzten Hilfsstoffe. Treibgasdosieraerosole enthalten häufig verschiedene Hilfsstoffe.

In den Pulverinhalatoren wird häufig Laktose als Trägerstoff verwendet, die bei unterschiedlichen Präparaten deutlich (von 0,5 mg bis 25 mg) variiert.

Da Asthmatiker auch Allergiker sind, können auch hier bei der Umstellung auf ein Spray erhebliche Probleme bei Unverträglichkeiten auf diese Stoffe auftreten (Milchzuckerunverträglichkeit).

Die in die Bewertung eingeflossenen Studien beinhalten ausschließlich Vergleiche der fixen Kombinationen mit ihren jeweiligen Einzelkomponenten **im selben Inhalator**, und sind wie vorab ausgeführt nicht auf alle anderen Inhalatoren und alle Patienten übertragbar.

Denn: Die GINA-Leitlinien halten fest, dass sich die verschiedenen Inhalationssysteme in der Effizienz ihrer Medikamentenfreisetzung in die Lunge unterscheiden.

Zu den wichtigsten Einflussfaktoren gehören hierbei

die Medikamentenformulierung,

die Partikelgröße,

die Beschaffenheit der Aerosolwolke,

und auch insbesondere die Einfachheit der Handhabung für die Patienten.

So fällt z.B. einem Großteil der Asthmatiker die richtige Koordination zwischen der Einatmung und dem Auslösen des Inhalators bei der Anwendung eines Treibgas-Dosieraerosols schwer, was die Therapie weniger effektiv macht.

Durch diesen Sachverhalt bedingt, lässt sich die zu erwartende Wirkung eines Präparates auch nicht 1:1 auf jedes andere Präparat mit dem gleichen Wirkstoff in der gleichen Dosierung übertragen. Im Extremfall kann eine neue Inhalationstechnik mit einem anderen Kortison für den Patienten eine Neueinstellung bedeuten.

In der Praxis-Realität müssten auch freie generische Kombinationen eingeschlossen werden, für die sich im IQWiG-Vorbericht keine Daten finden. Und die Ergebnisse der in die Bewertung einbezogenen Studien können nicht willkürlich auf alle Generika übertragen werden.

3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

Unverständlich bleibt uns, warum erst die fixe Kombination aus inhalativen Kortisonen und langwirksamen β 2-Mimetika bewertet wird, ohne dass bislang die Einzelsubstanzen in einem vorhergehenden Schritt bewertet wurden.

Gleichermaßen müssten alle drei Fixkombinationspräparate einbezogen werden. Bereits im September 2006 haben wir auf die bevorstehende Zulassung eines dritten Kombipräparates (Foster) aufmerksam gemacht und die Hoffnung ausgesprochen, dass dieses neue Medikament noch mit in die Bewertung des IQWiG aufgenommen würde. Leider ist dies nicht erfolgt.

Unsere Befürchtung als Patientenorganisation ist, dass bei der jetzigen Vorgehensweise die begrenzten Therapiemöglichkeiten zur Behandlung von Asthma bronchiale so beschränkt werden könnten, dass die aktuelle Versorgung von Asthmapatienten, die in den letzten Jahren mit weniger Notfällen in Praxen und Akutufnahmen in Krankenhäuser verbunden war, wieder verschlechtert werden könnte, was wiederum mit Mehrkosten einhergehen würde.

Auch der vorgesehene Therapiehinweis für Montelukast, losgelöst von den anderen Bewertungen der Asthmamedikamente, verstärkt unsere Besorgnis.

Literatur:

- 1) H.Chrystyn, *Do patients show the same level of adherence with all dry powder inhalers?*, *Int J Clin Pract*, Dec. 2005, 59 Suppl. 149), 19-25
- 2) P.Gustafson, A.Taylor, P. Zanen, H. Chrystyn, *Can Patients use all dry powder inhalers equally well?*, *Int J Clin Pract*, Dec. 2005, 59 Suppl. 149), 13-18

8. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Autoren:

Dr. Marion Trautmann, Senior Medical Advisor Pulmology

Dr. Norbert Banik, Leiter der Abteilung Biostatistik und Datenmanagement

Uwe Lützelberger, Leiter der Abteilung Gesundheitsökonomie und Erstattung

Prof. Thorsten Strohmeyer, Leiter Forschung und Medizin

Adresse:

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Uwe Lützelberger

Theresienhöhe 11

80339 München

Stellungnahme von GlaxoSmithKline zum IQWiG-Vorbericht A05-13

„Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale“

Diese Stellungnahme hält sich an die vorgegebenen drei Kategorien des IQWiG-Stellungnahmeverfahrens, jedoch werden diese im Folgenden in veränderter Reihenfolge abgehandelt. Der Punkt „Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik“ wird als erster behandelt, da sich daraus Konsequenzen für den zweiten Punkt „Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien“ ergeben. Als drittes wird auf den Punkt „Bewertung und Interpretation der im Vorbericht in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien“ eingegangen.

Abkürzungen, sofern sie nicht erklärt sind, beziehen sich auf die im Vorbericht verwendeten. Die Stellungnahme hat 6 Anlagen, auf die im Text verwiesen wird, das Literaturverzeichnis befindet sich in Anlage 6.

Zusammenfassung:

- Die Beschränkung des Vorberichts ausschließlich auf RCT führt zu einer unvollständigen und unzureichenden Bewertung der Unterschiede von fixen versus freien Kombinationen bezüglich des Patientennutzens.
- Gerade der besonders bei der Therapie des Asthma bronchiale für die Wirksamkeit und Sicherheit entscheidende Aspekt der Compliance und Therapietreue lässt sich nicht mit der Evidenz aus RCT bewerten.
- Die Berücksichtigung von zusätzlicher Evidenz zum Beispiel aus retrospektiven Kohortenstudien ist hier zwingend, um alle Aspekte des Patientennutzens bewerten zu können.
- Bei Berücksichtigung dieser zusätzlichen Evidenz ergibt sich ein patientenrelevanter Zusatznutzen für die fixe Kombinationstherapie aus Fluticason und Salmeterol durch reduzierte Raten von Notfallbesuchen und/oder Krankenhauseinweisungen sowie geringerer Exazerbationshäufigkeit.
- Die Aussagen der im Vorbericht vorgenommenen Nutzenbewertung besitzen nur für ausgewählte, in den berücksichtigten Studien verwendete Inhalationssysteme Gültigkeit – dies sollte der Bericht explizit ausführen.
- Die Einbeziehung der PEF_R statt des FEV₁ und einer publizierten Meta-Analyse für die Lungenfunktion ist zu fordern.
- Es sollte eine Überprüfung der unseres Erachtens unzureichenden summarischen Bewertungen für drei patientenrelevante Therapieziele erfolgen.

1) Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

a) Einbezogene Evidenz

Es ist zu fragen, welche vorliegende Evidenz und welche Studien für den Vorbericht berücksichtigt wurden, und ob dieses ausreichend ist.

Diese Stellungnahme zur projektspezifischen Methodik bezieht sich primär auf

1. „die vergleichende Nutzenbewertung der fixen inhalativen Kombination von Fluticason und Salmeterol und der variablen inhalativen Kombination von Fluticason und Salmeterol hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei Patienten mit Asthma bronchiale“.

Hier sehen wir die größten Defizite der Methodik des Vorberichts aufgrund der Nichtberücksichtigung von Evidenz und Studien.

Der anderen relevanten Zielstellung der Nutzenbewertung,

2. „die direkte vergleichende Nutzenbewertung der fixen inhalativen Kombinationen von Budesonid und Formoterol bzw. Fluticason und Salmeterol untereinander“,

hingegen wird die im Vorbericht angewandte Methodik weitgehend gerecht, da bei dieser Fragestellung unterschiedliche Wirkstoffe miteinander verglichen werden. Hierfür ist die ausschließliche Berücksichtigung von Evidenz aus RCT zwar ebenfalls eine erhebliche Einschränkung aller vorhandenen Evidenz; wir stimmen jedoch zu, dass für einen Wirkstoffvergleich zumindest prinzipiell die wichtigsten Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele in RCT nachweisbar sind.

Für die Nutzenbewertung unter 1. werden die gleichen Wirkstoffe in gleicher Dosis, aber unterschiedlicher Darreichungsform hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele vergleichend beurteilt. Aus dieser Zielstellung ergibt sich, **dass ein möglicher differentieller Patientennutzen auf drei Ursachen basieren kann:**

1. Pharmakologische Synergieeffekte der beiden Substanzen, die von der Darreichungsform (fixe versus freie Kombination) abhängen könnten (diese auf molekularer Ebene, auf Rezeptor- oder auf zellulärer Ebene)
und/oder
2. die absolute Menge oder die Variabilität der absoluten Menge der am Wirkort deponierten Substanz, die von der Darreichungsform (fixe versus freie Kombination) abhängen könnten¹
und/oder
3. von der Darreichungsform (fixe versus freie Kombination) abhängige unterschiedliche Anwendung durch den Patienten (Compliance und Therapietreue) mit Folgen für die Erreichbarkeit der patientenrelevanten Therapieziele.

¹ zu diesen beiden Aspekten siehe auch Nelson et al. (1) und darin zitierte Quellen

Stellungnahme von GlaxoSmithKline vom 15.2.2007 zum IQWiG-Vorbericht A05-13

Wir stimmen somit den Ausführungen in Abschnitt 4.1.4, S.8 des Vorberichts (Eignung von RCT zur Evaluation), nur insofern zu, als **dass sich prinzipiell nur die ersten beiden möglichen Ursachen für einen differentiellen Patientennutzen anhand doppelblinder randomisierter kontrollierter Studien nachweisen lassen. Selbst dabei ist jedoch zu beachten, dass** sich über die betrachteten, kurzen Studienperioden von 12 bis 24 Wochen auch kleinere Effekte, die zunächst klinisch wenig relevant erscheinen mögen, wegen der komplementären Wirkprinzipien von ICS und LABA längerfristig - d.h. im Versorgungsalltag - zu für die Patientenversorgung relevanten Effekten verstärken können (Bateman et al. (2)). Damit können diese für eine Nutzenbewertung relevant werden.

Deshalb sollte unbedingt, speziell für eine Diskussion der klinischen Relevanz gefundener Effekte, auch für die Punkte 1 und 2 **zusätzliche Evidenz** herangezogen werden, die im Gegensatz zu kontrollierten Studienbedingungen durch höhere externe Validität und längere Beobachtungsdauer einen Nachweis eines solchen, in den einbezogenen RCT nur angedeuteten Effektes gestattet (z.B. Beobachtungsstudien hoher Qualität).

Die über eine verbesserte **Patienten-Compliance und Therapietreue** vermittelten patientenrelevanten Therapieeffekte (zu der dritten o.g. möglichen Ursache eines differentiellen Patientennutzens) lassen sich nun aber gerade nicht – wie auch im Vorbericht in Abschnitt 6.4, S. 127ff, eingeräumt wird – anhand doppelblinder RCT nachweisen. **Die Frage besteht - wie im Vorbericht angedeutet -, inwieweit offene RCT diese Lücke schließen könnten.**

Wir sind im Gegensatz zu den Ausführungen des Vorberichts (S.128) der Meinung, dass dies - wenn überhaupt - nur extrem eingeschränkt möglich ist. Über den bei doppel- oder einfachblinden Studien offensichtlichen Effekt hinaus, dass dafür notwendige Double-dummy-Techniken Unterschiede der Applikationsform gerade neutralisieren, führt auch bei offenen RCT allein der Effekt der Studienteilnahme zu einer zwischen den Vergleichsgruppen sehr vergleichbaren, insgesamt aber dem Behandlungsalltag nicht entsprechenden hohen Compliance. **Die Patienten in offenen Studien sind nicht unter „Alltagsbedingungen“ beobachtbar, sobald sie darüber aufgeklärt wurden, dass sie sich in einer klinischen Prüfung zur Beurteilung ihrer Compliance befinden.** Dieser „Studieneffekt“ wirkt verzerrender, als der des alleinigen Nicht-Vorhandenseins einer Verblindung.

Zur Illustration und Untermauerung dieses Argumentes sind in **Anlage 1** die aus relevanten doppelblinden und offenen RCT erhobenen Compliance-Werte zusammengestellt. Aus dieser Zusammenstellung wird deutlich, dass sich die Compliance zwischen doppelblinden und offenen RCT nicht unterscheidet (diese liegt für beide in dieser Nutzenbewertung betrachteten Therapieregimes nicht unter 89%), und dass sie darüber hinaus sehr deutlich über den aus Beobachtungsstudien und dem Versorgungsalltag bekannten tatsächlichen Werten der Patienten-Compliance unter Alltagsbedingungen liegen (siehe **Anlage 2**, Compliance unter Alltagsbedingungen nur zwischen 17% und 69%). Gerade diese „Alltagsbedingungen“ sind es aber, die in bedeutendem Maße den Grad der erreichbaren Asthmakontrolle im Kontext der hier vorgenommenen Vergleiche bestimmen (siehe z.B. Yeung et al. (3)).

Hinzu kommt, dass diesbezüglich in RCT nur die Compliance (hier im Sinne einer korrekten Einnahme der Medikation) ein relevanter Faktor ist, während im Versorgungsalltag die Gewährleistung der Patientenversorgung mit Wirkstoff zusätzlich auch durch die niemals ideale **Therapietreue (im Sinne einer**

3

Stellungnahme von GlaxoSmithKline vom 15.2.2007 zum IQWiG-Vorbericht A05-13

kontinuierlichen Anwendung der Medikation über die Zeit; ‚Persistenz‘) reduziert wird. Dieser Einfluss durch „Therapiepausen“ oder gar Therapieabbrüche (also mangelhafte Persistenz) wird in doppelblinden oder offenen RCT ebenfalls drastisch durch die Studienbedingungen reduziert, wenn nicht sogar komplett ausgeschlossen.

Zusammenfassend stellen wir fest, dass die Beschränkung auf RCT als Evidenzbasis für die vorliegende Nutzenbewertung nicht dazu geeignet ist, die Unterschiede in patientenrelevanten Therapiezielen bei diesem Vergleich unterschiedlicher Darreichungsformen (fixe versus freie Kombinationen) zweier pharmakologisch identischer Wirkstoffkombinationen abzubilden. Als Studientypen, die diese Evidenzlücken schließen können, kommen hier insbesondere retrospektive Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien basierend auf medizinischen Routinedatenbanken in Betracht. Diese Studientypen haben im Gegensatz zu prospektiven Beobachtungsstudien oder randomisierten Studiendesigns den Vorteil der Nichtbeeinflussung der Patienten. Darüber hinaus sind mögliche Selektions-, Recall- oder Reporting-Biases extrem reduziert oder nicht vorhanden, und es werden lange Beobachtungsintervalle betrachtbar. All diese Eigenschaften führen dazu, **dass retrospektive Kohortenstudien anderweitig nicht erreichbare Evidenz in für diese Fragestellung höchstmöglicher Qualität bereitstellen** – wenn sie von erfahrenen Fachleuten mit der notwendigen Sorgfalt durchgeführt und interpretiert werden (Richtlinien dazu: Swart et al. (4); Motheral et al. (5); Peterson et al. (6)).

Wir vertreten deshalb nachdrücklich die Meinung, dass die vorhandene Evidenz aus Beobachtungsstudien für eine ausgewogene Nutzenbewertung unbedingt mit herangezogen werden sollte. Auf diesen absehbaren Aspekt sind wir auch bereits in unserem Kommentar vom 20.12.2005 zum Berichtsplan eingegangen. Das Methodenpapier des IQWiG beschreibt ebenfalls ausdrücklich die Einbeziehung anderer Evidenzgrade außer RCT in Fällen, in denen prinzipiell Effekte im RCT nicht nachweisbar sind.

Auf die hierzu tatsächlich publizierte Evidenz wird im Abschnitt 2 der Stellungnahme (Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht berücksichtigten Studien) näher eingegangen.

b) Bedeutung und Rationale der Therapie des Asthma bronchiale mit den beiden Behandlungskomponenten (ICS und LABA) in der Fixkombination

Wie auch im Vorbericht dargestellt, unterstützen Hinweise aus Studien, dass bei unzureichend kontrolliertem Asthma die zusätzliche Gabe von LABA bezüglich der Symptomreduktion effektiver sein könnte als eine Dosiserhöhung der ICS, die Entwicklung der Fixkombinationen.

In der GOAL-Studie (Bateman et al. (2)) wurde die erhöhte Wirksamkeit der Fixkombinationen gegenüber ICS-Monotherapie belegt. Sie zeigte, dass unter der Fixkombination von Salmeterol und Fluticason ein nach den GINA-Guidelines definierter Grad an Asthmakontrolle zu einem früheren Zeitpunkt, unter einer niedrigeren ICS-Dosis und in einem größeren Ausmaß erreicht wurde als unter der Monotherapie mit Fluticason. Patienten, die unter der Fixkombination von Salmeterol und Fluticason 50/250 eine den GINA-Anforderungen entsprechende Kontrolle erreicht hatten, konnten diese Kontrolle in einem größeren Ausmaß beibehalten, wenn sie auf die (in Bezug auf das ICS niedriger dosierte) Salmeterol-Fluticason-Fixkombination 50/100 umgestellt wurden im Vergleich zur Umstellung auf die Monotherapie mit der Fluticason-Ausgangsdosis (Bateman et al. (7)).

Es ist unbestritten, dass die antiinflammatorische Therapie die wesentliche Säule der Behandlung von Asthmapatienten ist. **Viele Asthma-Patienten wenden jedoch ihre**

Stellungnahme von GlaxoSmithKline vom 15.2.2007 zum IQWiG-Vorbericht A05-13

ICS nicht in ausreichendem Maße an und vertrauen zur Symptomkontrolle auf schnell wirksame Beta2-Agonisten (SABA) als Bedarfsmedikation (Gustafsson et al. (8)). Dabei ist der häufige Gebrauch von Bedarfsmedikation jedoch ein Zeichen unzureichender Asthmakontrolle (GINA-Guidelines (9)).

Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern aller Asthmaschweregrade sind aus Befragungen von Patienten eine Unterversorgung mit ICS und ein übermäßiger Gebrauch von Notfallmedikation (Rabe et al. (10), Adams et al. (11)) erkennbar. In der AIRE-Studie berichteten nur 23% der Asthmapatienten über den Gebrauch von ICS in den letzten vier Wochen, während 63% im selben Zeitraum ihre Bedarfsmedikation benutzten (Rabe et al. (10)). **Datenbankanalysen zeigten übereinstimmend, dass patientenrelevante Ziele wie Besserung von Lebensqualität und Asthmakontrolle sowie Reduktion der Asthmasymptome bei Patienten stärker ausgeprägt waren, je größer das Verhältnis der Menge der Controller-Medikation zur Menge der Gesamt- bzw. Bedarfsmedikation war.** Darüber hinaus war die Wahrscheinlichkeit für Krankenhausaufenthalte und Notfallbesuche mit höherem Anteil antientzündlicher Therapie signifikant geringer (Schatz et al. (12), Frischer et al. (13)).

Die Fixkombinationen aus ICS und LABA gewährleisten, dass die Patienten beide Wirkstoffe, entsprechend der Verordnung des Arztes, gemeinsam anwenden, denn das getrennte Absetzen des ICS durch die Patienten ist nicht möglich. Damit tragen die Fixkombinationen zur Sicherstellung der antiinflammatorischen Behandlung bei. Fixkombinationen stellen ebenso sicher, dass LABA gemäß der nationalen und internationalen Empfehlungen nicht als Monotherapie bei Asthma angewandt werden.

c) Einflussfaktor „Applikationssystem“ nicht berücksichtigt

In allen im Vorbericht berücksichtigten Studien wurden Fluticason und Salmeterol sowohl als Fixkombination als auch als freie Kombination über den Diskus[®] appliziert. Vergleiche der Fixkombination aus dem Diskus[®] mit den Einzelwirkstoffen aus Dosier-Aerosolen wurden nicht durchgeführt. Es wurde jedoch die Gleichwertigkeit der Fixkombinationen aus Fluticason und Salmeterol, verabreicht entweder aus Diskus[®] oder aus Dosier-Aerosol, nachgewiesen (Bateman et al. (14), Bracamonte et al. (15)), was für die Zulassung von Viani[®] Dosier-Aerosol notwendig war.

Der Vorbericht geht nicht auf mögliche Unterschiede der Applikationssysteme ein. **Die Gleichwertigkeit verschiedener Applikationssysteme ist jedoch nicht als Selbstverständlichkeit voraus zu setzen.** So unterscheiden sich die jeweiligen Darreichungsformen für die inhalative Asthmatherapie in verschiedenen Parametern wie Dosisfreisetzung, Abhängigkeit der Dosisfreisetzung vom inspiratorischen Fluss, Depositionsrate, Handhabbarkeit (Gustafsson et al. (8)) u.a., woraus sich konkrete Konsequenzen für einen differenzierten Einsatz in der Praxis ergeben. Die Komplexität der Anwendung ist neben der Dosierungshäufigkeit ein entscheidender Faktor für die Compliance (Cochrane et al. (16), Giraud et al. (17)). Die fehlerhafte Applikation von Bronchodilatoren wird eher als harmlos eingeschätzt, da sie häufig in einer zusätzlichen Anwendung resultiert. Dagegen ist bei Anwendungsfehlern von ICS-Inhalatoren, bedingt durch ihren nicht direkt feststellbaren Effekt, die Gefahr eines reduzierten Therapieerfolgs größer (Cochrane et al. (16)).

Die Schlussfolgerungen der Nutzenbewertung treffen somit nur unter der Rahmenbedingung der in die Vergleiche einbezogenen Inhalationssysteme zu. Das Fazit des Vorberichts sollte daher explizit benennen, dass die getroffenen Aussagen nur für die bewerteten Inhalationssysteme Gültigkeit besitzen, um fehlerhafte Rückschlüsse zu vermeiden.

5

Stellungnahme von GlaxoSmithKline vom 15.2.2007 zum IQWiG-Vorbericht A05-13

d) Berücksichtigte Endpunkte

In die Nutzenbewertung geht auch die Lungenfunktion mit ein. Das IQWiG hat hierfür den Parameter FEV₁ ausgewählt.

Von den vier für die Nutzenbewertung zu Fluticason/Salmeterol im Vorbericht berücksichtigten Studien hatten jedoch alle den Parameter „morgendliche PEFR“ als primären Endpunkt im Äquivalenz-Design. Dies entsprach der Zulassungsstrategie, die mit der im Zulassungsverfahren damals relevanten Schwedischen Zulassungsbehörde im Vorfeld besprochen wurde. Auch die aktuellen CPMP-Guidelines (Note for Guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of asthma, CPMP/EWP/2922/01) stellen klar, dass sowohl die PEFR als auch der FEV₁ als Lungenfunktionsparameter akzeptiert sind. Es gibt also auch von regulatorischer Seite keinen Grund für die Präferenz des FEV₁.

Wenn also die Lungenfunktion wegen ihrer hier anerkannten Patientenrelevanz betrachtet werden soll, so **sollte unter Hinblick auf die Zulassungsstudien davon profitiert werden, dass mit der morgendlichen PEFR ein homogenes Bewertungskriterium mit der Wertigkeit eines primären Endpunktes betrachtet werden könnte.**

Es ist darüber hinaus klar, dass in einem Äquivalenz-Design keine großen Unterschiede im vorliegenden Studien-Setting und -Patientenkollektiv zu erwarten waren. Die Auswahl der morgendlichen PEFR an Stelle des FEV₁ hätte zusätzlich den Vorteil, dass eine **sehr relevante publizierte Meta-Analyse** (Nelson et al. (1)) Eingang in die Nutzenbewertung finden könnte (siehe zu dieser Meta-Analyse auch Abschnitt 2 dieser Stellungnahme „Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien“).

e) Zusammenfassende Bewertung von Resultaten einzelner patientenrelevanter Therapieziele

Bei der summarischen Bewertung von einzelnen patientenrelevanten Therapiezielen und auch bei der Gesamtinterpretation aller patientenrelevanten Therapieziele sollten vergleichbare und wissenschaftlich objektivierbare Kriterien angewandt werden.

Es sollte eine klare Richtlinie bekannt sein und dann stringent befolgt werden, wie die Resultate bewertet werden: Entweder primär nach deskriptiver Signifikanz, mit oder ohne Berücksichtigung der Größenordnung eines Effektes (Effektschätzer inkl. 95% Konfidenzintervall), oder primär nach der Größenordnung eines Effektes, mit oder ohne Berücksichtigung einer deskriptiven statistischen Signifikanz. Wir sehen die Rolle der statistischen Signifikanz für diese Art von post-hoc Analysen als vergleichsweise gering an, zumal auf die Möglichkeit von Meta-Analysen hier generell verzichtet wurde.

Zur Illustration der unterschiedlichen Beurteilung seien in folgender Tabelle die summarischen Bewertungen für die Endpunkte Asthma-Symptomatik, Verbrauch an Bedarfsmedikation und Lungenfunktion für die Nutzenbewertung Salmeterol/Fluticason vs. Salmeterol + Fluticason dargestellt (Basis: 4 Studien in der Bewertung).

Stellungnahme von GlaxoSmithKline vom 15.2.2007 zum IQWiG-Vorbericht A05-13

Endpunkt	Anzahl der Studien in Ergebniskategorie					IQWiG-Bewertung
	Signifikant pro Fixkombi	Trend pro Fixkombi	Kein Trend	Trend pro freie Kombi	Signifikant pro freie Kombi	
Asthma-Symptome	0	1	3	0	0	(nicht erfolgt)
Bedarfsmedikation	1	0	2	1	0	„Signifikanz pro Fixkombi nicht belastbar“
Lungenfunktion	0	2	2	0	0	„Unterschied mit Zurückhaltung interpretiert“
Summe	1	3	7	1	0	-

Table: Anzahl der vom IQWiG berücksichtigten Studien pro patientenrelevantem Therapieziel nach Ergebniskategorie

Es zeigt sich, dass ganz unterschiedliche Konstellationen sehr ähnliche Bewertungen erfahren, und dass insgesamt vorhandene, zahlenmäßig merkliche Trends zu Gunsten der Fixkombination offensichtlich nicht gesehen werden – auch wenn diese anschließend bezüglich ihrer klinischen Relevanz zu diskutieren sind.

Wir sind der Meinung, dass eine kritische Überprüfung dieser Bewertungen dringend erfolgen sollte. Entweder werden strikt nur (deskriptiv) signifikante Ergebnisse überhaupt bewertet oder nur Trends (unabhängig von der deskriptiven Signifikanz), aber einmal das eine und ein anderes Mal das andere Vorgehen zu wählen, erscheint doch als ein zu subjektives Kriterium.

f) Potentieller Ausschluss von ICS-Monotherapie

Die im Vorbericht (S.129) geäußerte Sorge, dass bei ausschließlicher Verfügbarkeit der Kombinationspräparate ICS nicht allein eingesetzt werden könnten, ist zu entkräften. Nationale wie internationale Leitlinien empfehlen zur Behandlung des leichten, persistierenden Asthmas ICS als Monotherapie und zusätzlich schnell wirksame Bedarfsmedikation (Buhl et al. (18), GINA-Guidelines (9)). **Diese Behandlungsoption wird von den ICS-Herstellern durch das Angebot von ICS Monotherapie weiterhin ermöglicht.**

g) Dosisanpassung unter Fixkombinationen

Im Vorbericht wird darauf hingewiesen, dass die Fixkombination keine getrennte Dosis-Anpassung der Einzelkomponenten ermögliche. Diese Aussage ist nicht korrekt: Die Fixkombination aus Salmeterol und Fluticason ist in drei Stärken verfügbar, in denen die ICS-Dosis variiert (in der Applikation mit dem Diskus®: Viani® 50/100, Viani® 50/250 und Viani® 50/500). Darüber hinaus besteht laut Fachinformation unter Punkt 4.2 die Möglichkeit, von der zweimal täglichen auf eine

Stellungnahme von GlaxoSmithKline vom 15.2.2007 zum IQWiG-Vorbericht A05-13

einmal tägliche Inhalation herunter zu titrieren, wenn im Ermessen des Arztes eine Kontrolle des Krankheitsbildes gewährleistet ist.

Da Verschlechterungen der Asthmakontrolle mit einer Zunahme der Entzündungsreaktion in den Atemwegen korrelieren, sollte in diesem Fall primär die ICS-Dosis angepasst werden. **Dieses ist auch und gerade mit der Fixkombination Fluticason/Salmeterol in einem breiten Bereich zwischen 100 und 500 µg pro Anwendung möglich.**

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

- a) Die Studie von **Nelson et al.** (1) wurde als Review-Arbeit identifiziert (Anhang C, Nr. 3), jedoch nicht in die Nutzenbewertung selbst, sondern lediglich in die Suche nach weiteren Literaturstellen einbezogen.

Diese Arbeit stellt eine Meta-Analyse der Lungenfunktionsparameter PEF_R und FEV₁ aller vier in die Nutzenbewertung eingeflossenen Studien dar (Bateman et al. (19), Chapman et al. (20), Aubier et al. (21), van den Berg et al. (22)). Da es sich bei den vier Studien um Äquivalenzstudien mit jeweils dem primären Endpunkt „morgendliche PEF_R“ handelt, überrascht es nicht, dass die Heterogenität der Daten gering und folglich die Meta-Analyse – entgegen einer gegenteiligen, nicht quantifizierten Aussage im Vorbericht – gerechtfertigt ist. Im Ergebnis ergibt sich eine gepoolte mittlere Differenz in der morgendlichen PEF_R von 5.4 l/min (p=0.006) und von 40 ml im FEV₁ (p=0.054). Damit zeigen diese beiden Parameter einen statistisch signifikanten bzw. einen sehr starken Trend zugunsten der Fixkombination. Zwar kann die erreichte Größenordnung des Unterschieds per se nicht als klinisch relevant angesehen werden (beachte aber: Äquivalenzstudien), in einer Zusatzanalyse wird jedoch gezeigt, dass klinisch relevante Verbesserungen in der morgendlichen PEF_R von >15 l/min bzw. >30 l/min in signifikant größerer Anzahl unter der Fixkombination auftreten (odds ratio: 1.42, p=0.008 bzw. 1.40, p=0.006).

Da Meta-Analysen von RCT auch nach IQWiG-Methodik den höchsten Evidenzgrad besitzen, sollte Nelson et al. (1) unbedingt Aufnahme in die Nutzenbewertung finden bzw. eine analoge Meta-Analyse Bestandteil der Nutzenbewertung sein.

- b) Wie oben unter 1 a) ausführlich dargestellt, müssen zusätzlich zu RCT auch Studien unter Alltagsbedingungen Eingang finden:

Die unseres Erachtens in die Nutzenbewertung mit einzubeziehenden Beobachtungsstudien zum Nachweis **der unter Alltagsbedingungen tatsächlich erreichten patientenrelevanten Therapieziele** (Einbeziehung des dritten, wesentlichen Faktors eines möglichen Nutzenunterschieds zwischen Kombinations- und Separat-Applikation) sind Marceau et al. (23), Stempel et al. (24) und O'Connor et al. (25). In **Anhang 3** ist in tabellarischer Form eine Zusammenstellung der wichtigsten Charakteristika der Studien und deren Outcome gegeben. Eine zusammenfassende aber ausführlichere Darstellung dieser Studien findet sich ebenfalls in Anhang 3.

Als einheitliches Ergebnis in allen drei Studien zeigt sich, dass **die relative Häufigkeit der Notfallbehandlungen oder Krankenhauseinweisungen unter**

Stellungnahme von GlaxoSmithKline vom 15.2.2007 zum IQWiG-Vorbericht A05-13

der Fixkombinations-Behandlung im Vergleich zur separaten Applikation klinisch relevant und statistisch signifikant geringer ist (odds ratios zwischen 0.69 und 0.83). Auch die Exazerbationswahrscheinlichkeit war in der Gruppe der Patienten unter fixer Kombinationstherapie um 17% statistisch signifikant reduziert (Marceau et al. (23)).

Gleichzeitig zeigten sich unter fixer Kombinationstherapie der Verbrauch an SABA signifikant reduziert sowie die Persistenz und Compliance signifikant verbessert. Als Quellen für gleichartige Veränderungen der Persistenz/ Compliance und des reduzierten SABA-Verbrauches unter Fixkombination können unterstützend u.a. die Arbeiten von Stempel et al. (26) und (27), Stoloff et al. (28), Das Gupta et al. (29) und Balkrishnan et al. (30) angeführt werden. Wie bereits in 1 b) ausgeführt, besitzen diese Kriterien ebenfalls Therapierelevanz.

3. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien

- a) Die Studie **SAM30003** (31) wurde im Vorbericht zitiert aber aus der Bewertung ausgeschlossen, da in der Analyse nicht zwischen den beiden Strata der ICS-Dosis unterschieden wird. Jedoch ist aus der Analyse ersichtlich, dass sowohl die beiden Strata etwa gleich stark besetzt waren als auch vor allem die Randomisierung innerhalb der Strata eine sehr gute Balance gewährleistete (hohes ICS-Stratum: 109 Patienten Fixkombi vs. 111 in FP+SALM; niedriges ICS-Stratum: 81 vs. 81 Patienten). Insofern könnte diese Studie – zumindest im Sinne einer Sensitivitätsanalyse – mit in die Nutzenbewertung einfließen. Das Argument der zwischen den Strata geringfügig unterschiedlichen Stichprobenumfänge ist hierbei irrelevant, insofern die Balance zwischen den Vergleichsgruppen dieses RCT innerhalb der Strata gewahrt ist.

Diese Studie reproduziert die Ergebnisse der Meta-Analyse von Nelson et al. 2003 (siehe 2. a) dieser Stellungnahme) hinsichtlich einer höheren relativen Häufigkeit der Patienten mit klinisch relevanten Verbesserungen in der morgendlichen PEFR, die im Stratum der hohen ICS-Dosis statistische Signifikanz erreicht; Details siehe **Anlage 4**.

Auch wegen dieses zusätzlichen patientenrelevanten Effektes sollte die Studie SAM 30003 nicht aus der Analyse ausgeschlossen werden.

- b) Auf S. 61 der Nutzenbewertung wird festgestellt, dass der primäre Endpunkt der Studie **SFCB3019** (Aubier et al. (21)) wegen der multiplen Vergleichsmöglichkeiten im dreiarmligen Design nicht feststellbar sei, und der Studie wurden deshalb leichte Mängel attestiert. Ausschließlich aus dem verfügbaren Clinical Trial Report (online Studienergebnisdatenbank von GSK) hätte sich jedoch aus der Angabe des 90% Konfidenzintervalls (ursprüngliche Planung der Studie) ergeben, **dass der primäre Endpunkt tatsächlich die morgendliche PEFR für den Vergleich Fixkombination vs. Fluticason + Salmeterol ist.**
- c) Für die Studie **SAM40048** (32) werden die Ergebnisse in den Tabellen 28 (S.102), 29 (S.104) und 30 (S.105) dargestellt, jedoch korrekt angemerkt, dass zu diesen (sekundären) Endpunkten keine deskriptiven statistischen Tests durchgeführt worden sind. Diese Tests wurden von GSK nachträglich

9

Stellungnahme von GlaxoSmithKline vom 15.2.2007 zum IQWiG-Vorbericht A05-13

durchgeführt und sind in **Anlage 5** zusammenfassend dargestellt. Danach ist der Gruppenvergleich der **Änderungen der Symptome am Tag statistisch signifikant zugunsten der fixen Kombination** ($p=0.038$). Alle anderen Vergleiche erreichen keine deskriptive statistische Signifikanz.

Als Korrektur einer missverständlichen Tabellenüberschrift bei den Tabellen 6.1 und 6.2 des GSK-Studienberichts soll angemerkt werden, dass dort nicht der „Anteil der Patienten in %“ gemeint ist, sondern der „Anteil der Tage in %“ ohne Symptome bzw. ohne Notfallmedikation.

- d) Für die Beantwortung der **Nebenfragestellung**, Vergleich von festen und symptomadaptierten Dosierungsschemata, wurden 8 Studien mit Budesonid/Formoterol berücksichtigt, von denen laut Vorbericht 7 grobe und eine leichte Mängel aufwiesen. Als relevante Zielgröße wurde dabei die Häufigkeit von Exazerbationen betrachtet.

In 4 der 8 Studien (Canonica et al. (33), Aalbers et al. (34), Leuppi et al. (35), Buhl et al. (36)) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen belegt werden, in einer Studie sind keine Erkenntnisse zu den Exazerbationen zu eruieren (Ind et al. (37), Price et al. (38)), und in einer Studie wurde nicht auf Signifikanz getestet (Holt et al. (39)). Trotzdem postuliert der Vorbericht auf Basis von 2 Studien (Fitzgerald et al. (40), Ställberg et al. (41)), die beide laut Auffassung des IQWiG grobe Mängel aufwiesen, dass es Hinweise darauf gibt, dass „durch eine Dosisanpassung klinisch bedeutsame Effekte zu erreichen sind“.

Beide Studien wurden offen durchgeführt, sind aber bereits vom Design her für die Fragestellung mit einem Bias versehen. Während per Studiendesign in einer Gruppe bei Asthmaverschlechterungen eine Dosisanpassung der Medikation vorgenommen werden konnte und es damit möglicherweise gar nicht erst zu Exazerbationen kam, führte ein erhöhter Medikationsbedarf in der Fixkombinationsgruppe, in der nicht die Möglichkeit einer Dosisanpassung bestand, mit höherer Wahrscheinlichkeit zu Exazerbationen. Dies entspricht nicht dem klinischen Alltag und ist die Ursache für einen verzerrten Vergleich der beiden Gruppen.

Im klinischen Alltag würde der Patient so eingestellt, dass er unter einer geeigneten Dosierung frei von Exazerbationen ist. Hierzu stehen Fixkombinationen mit unterschiedlichen Dosierungen zur Verfügung. In beiden Studien war die Zahl der Patienten, die die Kriterien einer Dosiserhöhung erfüllten, vergleichbar (Fitzgerald: 32% AD, 28% FD; Ställberg: 26% AD, 25% FD). Andere klinische Parameter in den beiden Studien (wie Asthmastatus, SABA-Bedarf, Symptomverbesserung oder Asthmakontrolle) zeigten keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Therapieregimes. In der Arbeit von Ställberg war die Dosis-Adaptierte Therapie (AD) bezüglich zusätzlichen SABA-Bedarfs und nächtlichen Erwachens sogar signifikant unterlegen. Aufgrund der Datenlage sehen wir keine Hinweise dafür, dass eine Dosisanpassung (AD) klinisch bedeutsame Effekte erreichen kann.

9. Novartis Pharma GmbH

Autoren:

Dr. Stefan Seyfried, Projektleitung klinische Entwicklung Respiratory

Dr. Monika Baier, Biometrikerin

Dr. Dieter Götte, Medizinischer Direktor

Adresse:

Novartis Pharma GmbH

Dr. Stefan Seyfried

Roonstr. 25

90429 Nürnberg



Formblatt Stellungnahme zum Vorbericht

Auftrag des IQWiG/Projektbezeichnung mit Auftragsnummer:

Projektbezeichnung: Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale

Auftragsnummer: A05-13

Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden:

Dr. Stefan Seyfried, Projektleitung Klin. Entwicklung Respiratory, Novartis Pharma GmbH

Dr. Monika Baier, Biometrikerin, Novartis Pharma GmbH

Dr. Dieter Götte, Medizinischer Direktor, Novartis Pharma GmbH

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt im Namen folgender Institution / Organisation:
Novartis Pharma GmbH, Nürnberg

Kontakt für weitere Nachfragen:

Name: Dr. Stefan Seyfried
Institution: Novartis Pharma GmbH
Anschrift: Roonstraße 25, 90429 Nürnberg
Tel./Fax-Nr.: +49 911 273 12 349 / +49 911 273 15 349
E-Mail-Adresse: stefan.seyfried@novartis.com

<p>1. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien:</p>
<p>Zum gegenwärtigen Zeitpunkt möchten wir zu diesem Punkt keine Stellung nehmen. Allerdings werden aktuell weitere Studien durchgeführt, die wir nach Beendigung und Publikation dem IQWiG zur Verfügung stellen werden.</p>
<p>2. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien:</p>
<p>Wir möchten bemerken, dass nahezu alle durch das IQWiG ausgewählten Studien den Vergleich einer Fixdosiskombination mit einer freien, variablen Kombination hinsichtlich Peak-Flow als primäre Zielgröße thematisiert haben, während die durch das IQWiG definierten Therapieziele lediglich als sekundäre Zielparameter behandelt wurden. Dies wiederum lässt nur eine eingeschränkte wissenschaftliche Bewertung für patientenrelevante Therapieziele zu.</p> <p>Das IQWiG kommt in seinem Vorbericht zum Schluss, dass es derzeit keinen Hinweis für die Überlegenheit einer Fixdosiskombination gegenüber einer freien Kombination gibt. In der aktuellen Leitlinie der deutschen Atemwegsliga [1] wird ab Schweregrad III gegebenenfalls der Einsatz einer Fixdosiskombination aus Steroid und Beta-2-Agonist empfohlen. Für Patienten, die eine gute Compliance und Therapietreue aufweisen, kann mit einer freien Kombination von Steroid und Beta-2-Agonist ein maximaler Therapie-Effekt bei gleichzeitig verringerter Wahrscheinlichkeit für systemische Nebenwirkungen, bedingt durch eine Überdosierung des Beta-2-Agonisten, erzielt werden. Wiederum konnte durch die SMART-Studie [2] gezeigt werden, dass die alleinige Gabe von Salmeterol möglicherweise zu einer Erhöhung des Risikos schwerer Asthma-Exazerbationen und der daraus folgenden Sterblichkeit führen könnte. Daher erscheint die gleichzeitige Verwendung eines inhalativen Steroids, wie auch von gültigen Leitlinien gefordert, unbedingt notwendig.</p> <p>Aus unserer Sicht haben vor dem Hintergrund verschiedener Therapieanforderungen und verschiedenster Patientenkollektive und Schweregrade sowohl Fixdosiskombinationen als auch freie Kombinationen ihre Bedeutung und ihren Stellenwert in der klinisch relevanten Behandlung des Asthma bronchiale.</p>
<p>3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung</p>
<p>Durch eine angepasste medikamentöse Therapie sind Asthma-Patienten in Deutschland in der Regel meistens gut eingestellt. Aufgrund von umfangreichen Patientenschulungen werden sie auch auf Notfallsituationen bestens vorbereitet. Vor diesem Hintergrund ist die Wahl „Reduktion der Asthma-bedingten Letalität und/oder Gesamtmortalität“ als patientenrelevantes Therapieziel nur bedingt nachvollziehbar. Des Weiteren ist dieser Endpunkt bei einem eher jüngeren Patientenkollektiv, welches erstmals anti-asthmatisch therapiert wird, mit den durch das IQWiG vorgeschlagenen Methoden und Durchführung von randomisierten, kontrollierten Studien praktisch nicht zu erfassen.</p> <p>Eine reine Monotherapie mit langwirksamen Beta-2-Agonisten ist vor dem Hintergrund aktueller Kenntnisse sicher nicht ratsam, eine Kombination (frei oder fix) ist in jedem Fall zu fordern. Therapietreue und Compliance spielen eine sehr wichtige Rolle in der Behandlung des Asthma bronchiale. Hierbei könnten Fixdosiskombinationen durch gleichzeitige, sichere und vereinfachte Versorgung mit anti-inflammatorischem Steroid eine wirksame Alternative zu freien Kombinationen darstellen. Es ist jedoch fraglich, ob durch die vom IQWiG geforderten prospektiven, randomisierten, offenen Studien ein klinisch relevanter Vorteil einer Fixdosiskombination gegenüber variablen Kombinationen aufgezeigt werden kann. Studienpatienten erfahren auch in einem offenen Studiensetting</p>

eine wesentlich bessere Betreuung als unter realen Therapiebedingungen im Behandlungsalltag. Daher sollte aus unserer Sicht kritisch überprüft werden, inwieweit interventionelle Studien zur Analyse einer verbesserten Compliance mit einem positiven Effekt auf die durch IQWiG definierten patientenrelevanten Therapieziele herangezogen werden können. Weiterhin fordern wir, Compliance als validen Surrogat-Parameter anzuerkennen, wenn der Zusammenhang zwischen Compliance und patientenrelevanten Endpunkten belegt werden kann. Wie eine verbesserte Compliance zu einer erhöhten Nebenwirkungsrate führen kann, ist für uns nicht nachvollziehbar. Der im Diskussionsteil (S.128) angestellte Vergleich mit zwei Bluthockdruckstudien hinsichtlich verbesserter Compliance, die keine Auswirkung auf Therapieeffekte haben soll, ist aus methodischer Sicht zu kritisieren.

Im aktuellen Vorbericht wurde die Bewertung der im letzten Jahr zugelassenen Fixdosiskombination aus Formoterol und Beclomethason nicht erfasst. Wie kann nun eine transparente und schlüssige Bewertung dieser Kombination durch das IQWiG ermöglicht werden?

Wir fordern das IQWiG auf, bei seiner Arbeit internationale Standards zu den Studiendesigns und den Zielparametern - wie sie etwa wissenschaftliche Fachgesellschaften und europäische wie amerikanische Zulassungsbehörden vorschlagen - einzuhalten. Der Bewertungsprozess sollte zudem transparenter ablaufen. Im Vorbericht zu Bewertung der Fixdosiskombination werden vom IQWiG mehr Daten zur Erfassung der Lebensqualität von Asthmapatienten sowie Daten zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Senkung der Mortalität gefordert. Diese Forderung muss hinsichtlich der methodischen Machbarkeit und der Verwendung therapeutischer Zielparameter weiterhin kritisch diskutiert werden, um zukünftig optimierte Studiendesigns zu entwickeln.

Im Vergleich zur Version des Abschlussberichts, die dem G-BA zugeleitet wurde, wurde in der vorliegenden Version die Unterschriftenseite der Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH entfernt. Diese Seite enthielt keine inhaltlichen Aussagen zur Stellungnahme. Weitere Änderungen im Vergleich zur Version des Abschlussberichts, die an den G-BA übermittelt wurde, wurden nicht vorgenommen.

10. Patientenliga Atemwegserkrankungen e.V.

Autor:

Dr. Helmut Berck, Vorsitzender

Adresse:

Berliner Str. 84
55376 Dienheim

Stellungnahme zum Vorbericht A05-13 Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale

Sehr geehrte Damen und Herren,

von den Ergebnissen einer „Nutzenbewertung“ von Medikamenten werden verständlicherweise ganz unterschiedliche Personen, Unternehmen und Institutionen betroffen.

Wir, die Patientenliga Atemwegserkrankungen e.V., die SHG Lungenemphysem-COPD und der COPD-Deutschland e.V., haben – nach unserem Selbstverständnis – die für uns wahrnehmbaren Interessen der von uns vertretenen, überwiegend erwachsenen Patienten mit einem Asthma bronchiale, einer COPD oder einem Lungenemphysem zu vertreten. Ob und inwieweit betroffene Patienten bei der „Nutzenbewertung“ der für sie häufig lebensnotwendigen Medikamente in irgendeiner Form mitgewirkt haben, lässt der oben genannte Vorbericht bedauerlicherweise nicht erkennen.

Zu der erbetenen Struktur einer Stellungnahme bemerken wir vorab, dass wir es nicht als unsere Aufgabe ansehen, nach „zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten relevanten Studien“ zu suchen. Auch auf „Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik“ wollen wir verzichten. Unsere Stellungnahme bezieht sich vielmehr auf die Bewertung und Interpretation der im Vorbericht in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien.

Ein ganz entscheidender Gesichtspunkt unserer Anmerkungen zu dem Vorbericht ergibt sich aus der offensichtlichen Diskrepanz zwischen dem wissenschaftlichen Anspruch an die Qualität der in den Vorbericht aus der Sicht des IQWiG einbeziehenden Studien einerseits und der patientenbezogenen Realität und Qualität der medikamentösen Versorgung der von einem Asthma bronchiale betroffenen Menschen in ihrem häufig von ihrer Krankheit stark beeinträchtigten Lebensalltag andererseits.

Hoch evidente Studien unter einer Käseglocke sind das eine, die Probleme der Patienten bei ihrer medikamentösen Versorgung und der effektiven Inhalation ihrer Medikamente sind das andere.

Dies vorausgeschickt, nehmen wir zu einigen Ergebnissen des o.g. Vorberichtes wie folgt Stellung:

1. Anmerkungen zu „ 6.4. Stellenwert einer potenziell verbesserten Compliance“

Im Vorbericht heißt es: „Als möglicher Vorteil einer Fix-Kombination von Medikamenten im Vergleich zur freien Kombination der Einzelsubstanzen wird häufig die Verbesserung der Compliance der Patienten postuliert. Die verbesserte Compliance an sich ist jedoch kein patientenrelevanter Nutzen, ein Vorteil entsteht erst, wenn es durch die verbesserte Compliance zu besseren Ergebnissen bezüglich patientenrelevanter Endpunkte kommt.“

Da in dem Vorbericht die Wirkung der in der Fix-Kombination enthaltenen Substanzen nicht bestritten wird, sehen wir sehr wohl bereits in einer Verbesserung der Compliance einen patientenrelevanten Nutzen. Mit anderen Worten, wenn Medikamente die erwartete Wirkung haben, muss eine Verbesserung der Therapietreue auch zu einer Verbesserung der Ergebnisse der Medikation im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte führen.

Im weiteren Text des Abschnitts 6.4 schreibt das IQWiG selbst: „Der Nachweis, dass eine etwaige verbesserte Compliance auch mit einer Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte einhergeht, ist in der Tat notwendig und nicht trivial.“ Gleichzeitig verweist es aber auf das Fehlen von Studien, „die eine Beurteilung der Compliance und die mögliche Verbesserung des Therapieergebnisses durch eine erhöhte Compliance als Ziel definierten“. Leider hilft aber dann die Aussage: „Grundsätzlich wäre die Beantwortung dieser Fragestellung auf Basis der Ein-/Ausschlusskriterien dieser Nutzenbewertung möglich gewesen“ nicht wirklich weiter.

Im Interesse der betroffenen Patienten wäre es bei diesem Sach- und Erkenntnisstand nach unserer Auffassung sinnvoll und nahezu zwingend gewesen, nach Informationen zu suchen, die außerhalb der Ein-/Ausschlusskriterien der Studien für die vorliegende Nutzenbewertung Hinweise auf die hier zu diskutierende Fragestellung hätten geben können. Und zwar bis hin zu Ergebnissen, die evtl. nur auf dem Erfahrungswissen von Ärzten basieren. Durch den Verzicht, diesen Weg – durchaus unter Wahrung der zweifelsfrei gebotenen Vorsicht bei der Bewertung solcher Ergebnisse – zu gehen, werden nach unserer Auffassung dem Auftraggeber und Berichtsempfänger, also dem Gemeinsamen Bundesausschuss, wesentliche Beurteilungskriterien für die Nachhaltigkeit und die Effektivität der Inhalation von Medikamenten im Alltag der Patienten überhaupt nicht zugänglich gemacht.

Die abschließende Aussage des IQWiG, dass wegen fehlender Studien „aus der vorliegenden Nutzenbewertung keine Belege“ für die Verbesserung der Compliance/Verbesserung der Therapieergebnisse gibt, ist daher in ihrer Zielrichtung nicht verständlich. Es könnte doch denkbar sein, dass der Fragestellung adäquate Studien die Schlussfolgerung bessere Compliance = bessere Therapieergebnisse „belegen“.

2. Anmerkungen zu „6.6 Sicherstellung der ICS – Therapie „

Nach unseren Erfahrungen als sehr nahe an den von einem Asthma bronchiale betroffenen Menschen tätige Patientenorganisationen ist eine diffuse Angst vor Cortison – selbst bei einer (nur) inhalativen Anwendung – sowohl bei langjährigen als auch bei neuen Patienten mit einem Asthma bronchiale – trotz jahrzehntelanger Aufklärung – noch immer weit

verbreitet. Die Angst vor den (unsicheren) Nebenwirkungen selbst des inhalativen Cortisons führt sehr häufig dazu, dass dessen (sichere) Hauptwirkung von den Betroffenen nicht in vollem Umfang erfahren werden kann. Dies hat zur Folge, dass die Ergebnisse ihrer Therapie weit hinter den derzeit möglichen Therapieergebnissen zurückbleiben.

Diese Ängste bestehen unabhängig von dem Bildungsniveau der Patienten. In ihrem Lebensalltag – so hören wir es immer wieder – neigen viele Asthmatiker dazu, ausschließlich kurz- und langwirksame Betamimetika zu inhalieren. Sie begnügen sich also mit einer Linderung ihrer Atemnot und verzichten auf die nachhaltige Unterdrückung des Entzündungsprozesses, der ihre Erkrankung unterhält.

Diese weit verbreiteten Vorbehalte gegenüber der Inhalation von Cortison scheinen auch den Autoren des Vorberichts nicht ganz unbekannt zu sein. Abschnitt 6.6 beginnt nämlich mit der Aussage: „Ein klinischer Vorteil der Fixkombination mag in der Sicherstellung der ICS-Therapie liegen. Der dauerhaften ICS-Therapie, auch in symptomfreien Intervallen, wird die größte langfristige therapeutische Bedeutung zugemessen. Die Basisbehandlung mit ICS könnte bei getrennter Applikation von ICS und LABA gefährdet sein, wenn die Patienten ausschließlich auf die schneller wirksamen symptomlindernden LABA zurückgreifen“. Dieser Aussage ist nichts hinzuzufügen, zumal es in den neuesten GINA-Leitlinien wörtlich heißt: „Recent data indicating a possible increased risk of asthma-related death associated with the use of long-acting β_2 -agonists in a small group of individuals has resulted in increased emphasis on the message that long-acting β_2 -agonists should not be used as monotherapy in asthma, and must only be used in combination with an appropriate dose of inhaled glucocorticosteroid.“

In den weiteren Ausführungen in Abschnitt 6.6 werden zutreffend Vor- und Nachteile einer gemeinsamen und einer getrennten Applikation von ICS und LABA gegeneinander abgewogen. Aber wo ist die weiterführende Schlussfolgerung? Müsste sich der Vorbericht nicht auch mit der Überlegung auseinandersetzen, dass es in der Versorgungswirklichkeit der (noch nicht ausnahmslos mündigen) Patienten mit einem Asthma bronchiale der Verantwortung des Arztes überlassen bleiben sollte, ob er einem Patienten einen verantwortungsbewussten Umgang mit zwei getrennten Wirkstoffen zutraut oder ob er eine fixe Kombination von zwei Wirkstoffen bei einem bestimmten Patienten im Interesse einer erfolgreichen Therapie für sinnvoll erachtet.

3. Wenn überhaupt, dann geht der Vorbericht nur am Rande auf ein in der Versorgungswirklichkeit der Patienten gravierendes Problem ein, das sich bei einem eventuellen Wegfall von fixen Kombinationen zwangsläufig ergeben würde, nämlich der Frage der Anwendungssicherheit bei Verwendung unterschiedlicher Inhalationssysteme.

Aufgrund der praktischen Erfahrungen von Ärzten und Patientenorganisationen ist nämlich davon auszugehen, dass eine Vielzahl von Patienten – in Abhängigkeit von den gerätetypisch möglichen Anwendungsfehlern – ihr jeweiliges Inhalationssystem nicht korrekt nutzt. Dies gilt umso mehr, wenn einem Patienten mehrere unterschiedliche Inhalationssysteme verordnet worden sind.

Geht man davon aus, dass einem Patienten mit einem Asthma bronchiale ein ICS, ein LABA und ein rasch wirksames Betamimetikum für den Notfall (Bedarfstherapie) verordnet werden sollte, ist eine Fix-Kombination von Budesonid und Formoterol, die auch für die Bedarfstherapie verwendet werden kann, ein patientenfreundliches Medikament. Denn mit einem solchen Medikament werden in nur einem Gerät sämtliche erforderlichen Substanzen bereit gestellt.

Dem steht im ungünstigsten Fall eine Verordnung von drei getrennten Substanzen in drei unterschiedlichen Inhalationssystemen gegenüber. Eine solche Art der Verordnung ist nach unseren Erfahrungen in der derzeitigen Versorgungswirklichkeit leider keine Seltenheit. Dies bedeutet vor dem Hintergrund einer völlig unzureichenden Schulung der meisten Patienten mit einem Asthma bronchiale – selbstverständlich ungewollt – fast eine Therapiebehinderung, mindestens aber eine Therapieerschwerung.

Die Frage der Wirtschaftlichkeit der Verordnung einer Fix-Kombination gegenüber einer Verordnung der Einzelsubstanzen bedarf selbstverständlich der Klärung. Dabei wäre allerdings zu bedenken, dass in solche Überlegungen neben der Kostenbetrachtung auch der langfristige Therapieerfolg und damit eventuelle Einsparungen infolge einer geringeren Anzahl von Arztbesuchen, Krankenhauseinweisungen und Reha-Maßnahmen einbezogen werden müssten.

11. Schwarz Pharma Deutschland GmbH

Autoren:

Dr. Christian Hohmann, Director Medical Affairs

Dr. Hermann-Josef Häck, Clinical Research/ HCS

Cornelia Tapella, Medical Manager Internal Medicine

Adresse:

Schwarz Pharma Deutschland GmbH

Dr. Hermann-Josef Häck

Alfred-Nebel-Str. 10

40789 Monheim

Stellungnahme von SCHWARZ PHARMA Deutschland GmbH zum Vorbericht

„Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale“ Auftrag A05/13

Diese Stellungnahme bezieht sich auf die Kategorie 3 der IQWiG-Methodik zum Stellungs-
nahmeverfahren. Bezüglich der Kategorien 1 und 2 verweisen wir auf die Stellungnahme
unseres Lizenzgebers GSK und schließen uns diesen an.

Sicherheit der Asthma-Therapie

Die fixe Kombination im Vergleich zur freien Kombination der identischen Einzelsubstanzen
bietet Vorteile, die durch den Vorbericht mit seiner Beschränkung auf randomisierte
kontrollierte Studien (RCTs) nicht erfasst werden. Ein wesentlicher, klinisch und damit
patientenrelevanter Vorteil der Fixkombinationen liegt in der Therapiesicherheit im Vergleich
zur Einzelsubstanz-Applikation. Diese Compliance-assoziierten Sicherheitsaspekte lassen
sich, wie der Vorbericht auf den Seiten 127 und 128 auch feststellt, in einer Doppelblindstu-
die nicht nachweisen.

Durch die Verblindung in einer kontrollierten Studie mit dem notwendigen Double-Dummy-
Design können die wesentlichen patientenrelevanten Vorteile, nämlich die Vereinfachung der
Therapie einerseits und die Verbesserung der Therapietreue mit inhalativen
Glukokortikosteroiden (ICS) andererseits nicht erhoben werden.

Gerade die praktischen Erfahrungen in der Asthmatherapie, gestützt durch Patientenbefra-
gungen, haben jedoch ergeben, dass ein Großteil der Patienten selbst bei schwerem, per-
sistierendem Asthma und der daraus abzuleitenden Therapie mit ICS und langwirksamen
Beta-2-Rezeptoragonisten (LABA) ausschließlich symptomatische Therapie anwendet. So
wird in der AIRE-Studie (Rabe et al. 2004) angeführt, dass nur 26% der Patienten in Westeu-
ropa ihre antientzündliche, vorbeugende Therapie mit ICS anwandten, trotz schwerem per-
sistierendem Asthma. Dahingegen benutzten 80% dieser Patienten ihre Bronchodilatoren.

Bei zunehmender getrennter Anwendung von ICS und LABA, muss aufgrund der o.g. Da-
tenlage vor der Gefahr gewarnt werden, dass Patienten vermehrt auf die schnell wirksamen,
symptomlindernden, und/oder langwirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zurückgreifen und
die ICS entweder gar nicht oder nicht ausreichendem Maße anwenden. Daraus ist zu fol-
gern, dass die Morbidität/Mortalität bei Asthma bronchiale wieder zunehmen könnte.

Eine kürzlich veröffentlichte Cochrane-Analyse (Walters et al. 2007) zeigte, dass LABA bei
Asthmapatienten eine Verbesserung der Lungenfunktion und einen Rückgang ihrer Asthma-
symptomatik bewirken. Bei Patienten, die jedoch nicht oder nicht ausreichend mit ICS be-
handelt waren, wurde ein erhöhtes Risiko von lebensbedrohlichen Asthmaanfällen oder To-
desfällen durch Asthma beobachtet. Daher fordern die Asthmaleitlinien die Anwendung von
LABA ausschließlich in der Kombination mit ICS. Durch die Applikation in einem Inhalator ist
die gleichzeitige Inhalation beider Wirkstoffe sichergestellt. Dieser Aspekt stellt einen we-
sentlichen patientenrelevanten Parameter dar.

Therapietreue und Compliance

Im Vorbericht wird bemerkt, dass „theoretisch“ (...) „durch eine verbesserte Compliance auch eine erhöhte Nebenwirkungsrate denkbar“ ist. Diese Aussage wird nicht belegt. Unter der Voraussetzung, dass einzeln dosierte Medikamente genauso eingenommen werden wie fix dosierte, muss von einem identischen Nebenwirkungsprofil ausgegangen werden.

Klinisch relevante Untersuchungen, welche die überlegene Therapietreue einer Fixkombination gegenüber einzeln verabreichten Substanzen zeigen, liegen vor (Stempel et al. 2005, Stoloff et al. 2004, Marceau et al. 2006). Der Verweis auf randomisierte, kontrollierte, offene Studien ist nicht zielführend: Schon die Teilnahme an einer klinischen Prüfung führt zu einer Steigerung der Compliance, die nicht der alltäglichen Wirklichkeit entspricht.

Die Nichtberücksichtigung dieser Studien steht nach unserer Einschätzung im Gegensatz zu den methodischen Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses, der die Einbeziehung von Versorgungsrealität, Lebensqualität und die Berücksichtigung sämtlicher Evidenzstufen verlangt. Compliance darf u.E. nicht nur als Parameter zur Erklärung einer besseren/schlechteren Wirksamkeit eines Medikamentes herangezogen werden, sondern sollte auch Aspekte der Therapievereinfachung für den Patienten berücksichtigen.

Zusammenfassend würden in dieser Problematik voraussichtlich gerade Patientengruppen mit bildungsfernem Hintergrund oder mangelnden Deutsch-Kenntnissen, deren Aufklärungs- und Schulungskapazität eingeschränkt ist, Nachteile zu erwarten haben.

Inhalationssysteme

Die Betrachtung des Inhalationssystems wird im Bericht nur am Rande vorgenommen. Die Wirksamkeit inhalativer Medikamente bzw. der Erfolg einer Inhalationstherapie lässt sich nicht beurteilen, ohne das Inhalationssystem zu berücksichtigen. Die verfügbaren Inhalationssysteme für ICS und LABA unterscheiden sich jedoch hinsichtlich vieler Faktoren wie Dosisfreisetzung, Deposition der Wirkstoffe, Handhabungsmerkmale etc. Die Einstellung des Patienten auf Einzelsubstanzen birgt die reale Gefahr, dass verschiedene Medikamente aus unterschiedlichen Inhalationssystemen inhaliert werden müssen. Bei den Inhalationssystemen für die Kombinationen Formoterol/Budesonid und Salmeterol/Fluticason, die häufig verwendet werden, handelt es sich um etablierte Inhalationssysteme mit einer Reihe von dokumentierten Vorteilen gegenüber Dosier-Aerosolen (Crompton et Duncan 1989). Die Verwendung von Inhalationssystemen ist immanent mit einer Reihe von Fehlern behaftet, die unter den atemzuggesteuerten (Pulver-) Inhalationssystemen wesentlich geringer ausfallen als unter Anwendung von Dosier-Aerosolen, die eine zeitliche Koordination von Auslösung des Sprühstoßes und Inhalation erfordern (van Beerendonk 1998). Auch bei Verwendung verschiedener Pulverinhalatoren ist die Möglichkeit der Summierung unterschiedlicher Handhabungsfehler gegeben.

Die Problematik der Vorbehalte gegen den Austausch von Pulverinhalatoren ist sowohl aus Sicht von Patienten (Booker 2005) als auch der Verschreiber (Price 2005) relevant. Ein Verweis der Asthmatherapie auf die Inhalation von Einzelsubstanzen, möglicherweise aus verschiedenen Geräten, birgt die Gefahr einer Fehl- oder Unterversorgung.

Anlagen:

Literatur
Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht
Formblätter zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte

SCHWARZ PHARMA Deutschland GmbH



Dr. Christoph Hohmann



Cornelia Tapella



Dr. Hermann-Josef Häck

12. Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Autoren:

Dr. Steffen Wahler, Geschäftsführer Gesundheitsökonomie

Dr. Tatjana Heinen-Kammerer, Referat Gesundheitsökonomie/ Versorgungsforschung

Adresse:

Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Hausvogteiplatz 13

10117 Berlin



Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

**Stellungnahme zum Vorbericht
"Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang
wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen
Anwendung" Auftrag A05/13**

Einleitung

Am 18.01.2007 wurde der Vorbericht zu Fixkombinationen in der Asthma-Therapie, Auftrag A05/13, vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht.

Wir begrüßen die Möglichkeit mit einer Stellungnahme den Vorbericht kommentieren zu können ebenso wie die Möglichkeit kritische Punkte im Rahmen einer wissenschaftlichen Erörterung diskutieren zu können.

Hintergrund

Wir teilen die Einschätzung des IQWiG bezüglich der hohen Bedeutung des Asthma bronchiale. Der Vorbericht weist explizit darauf hin, dass Asthma bronchiale eine der häufigsten chronischen Erkrankungen ist, die mit einer hohen Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und entsprechenden Gesundheitskosten verbunden ist (Vorbericht Seite 1) Darüber hinaus wird auch auf die potentiell lebensbedrohlichen Folgen der Erkrankung hingewiesen. „Insbesondere bei inadäquater oder nicht ansprechender Therapie ist die Erkrankung mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko behaftet.“ (Vorbericht S.1).

Nach den derzeitigen Behandlungsstandards ist die Grundlage der Asthmatherapie die Reduktion der Entzündung durch inhalative Kortikoide (ICS). Falls diese Behandlung nicht ausreicht, wird in den Leitlinien die kombinierte Anwendung von ICS und lang wirksamen Beta2-Sympathomimetika empfohlen. Viele Studien haben für die Fixkombinationen einen größeren Therapieerfolg gezeigt im Vergleich zur Dosiserhöhung des ICS. Da die ICS-Wirkung im Gegensatz zum Effekt der Bronchodilatoren für die Patienten nicht direkt erfahrbar ist, ist die Compliance der ICS-Anwendung in der Realität eher gering. Mangelhafte Compliance führt zur Instabilität der Patienten, der Gefahr von Exazerbationen und im schlimmsten Fall zu tödlichen Asthmaanfällen.

Seite 1/7

Hausvogelplatz 13
10117 Berlin
Telefon 030 20604-0
Telefax 030 20604-222
www.vfa.de

Hauptgeschäftsführerin
Cornelia Yzer



Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

Sicherstellung des Behandlungsschemas durch Fixkombinationen

Durch die Fixkombinationen wird sichergestellt, dass die beiden Wirkstoffe untrennbar verabreicht werden, d.h. einerseits die Asthmapatienten mit dem zur Entzündungsreduktion notwendigen ICS versorgt sind, andererseits ihr LABA nicht allein anwenden können.

Letzteres ist vor dem Hintergrund der Diskussion um die Sicherheit von LABA ein nicht zu übersehender Vorteil (Nelson 2006). In einer kürzlich publizierten Cochrane Analyse wurden die Daten von 67 Placebo-kontrollierten Studien, in denen LABA ohne oder in gemischten Patientenpopulationen nur teilweise mit ICS angewandt wurden hinsichtlich Nutzen oder Schaden für die Asthmakontrolle zusammengefasst (Walters 2007). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die LABA Behandlung zu signifikanten Verbesserungen von Lungenfunktion, Symptomatik und Lebensqualität sowie zur Reduktion der Anwendung von Bedarfsmedikation führte, jedoch sei die Frage der LABA-Sicherheit insbesondere bei Patienten ohne begleitende ICS Therapie nicht endgültig geklärt. Aus einer Vielzahl von Studien, die mit ICS-LABA Kombinationen durchgeführt wurden, ergeben sich keine Hinweise auf ein erhöhtes Hospitalisations- oder Mortalitätsrisiko (Ernst 2006).

Seite 2/7

Therapievariabilität durch verschiedene Dosierungen gegeben

Auch bei den Fixkombinationen stehen verschiedene Dosierungen zur Verfügung, die eine ausreichende Dosisvariabilität für eine individuelle Therapie ermöglichen. Der Hinweis im Vorbericht, dass mögliche Nachteile der Fixkombinationen z.B. in Schwierigkeiten bezüglich einer wünschenswerten Dosisanpassung oder Dosisreduktion einer Einzelsubstanz bestehen könnten, ist daher ein Irrtum.

Nachweise für höhere Therapiepersistenz und -adhärenz liegen vor

Verschiedene Studien belegen, dass nur etwa 60-80% der verschriebenen Dosis inhalativer Kortikosteroide an ca. 50% der Tage eingenommen werden. Andererseits ist aus verschiedenen Studien eine „over-reliance“ bezüglich der ausschließlich bronchodilatatorisch wirksamen β_2 -Agonisten bei Asthmatikern bekannt. Dabei werden zwar kurzfristig die akuten Symptome behandelt, ohne aber die zugrunde liegende chronische Inflammation wirksam zu therapieren. Bei der fixen Kombination des anti-inflammatorischen Kortikosteroids mit dem Bronchodilatator ist im Gegensatz zu freien



Verband Forschender
Arzneittelhersteller e.V.

Kombination der Monokomponenten diese Gefahr nicht gegeben. Dies wird auch als Vorteil der fixen Kombinationen in den GINA-Guidelines (www.ginasthma.com) ausdrücklich genannt. Eine höhere Compliance für inhalative Steroide resultiert in einer verminderten Asthma-Morbidität und Mortalität (Suissa 2000; Schatz 2003).

Das IQWiG weist darauf hin, dass eine höhere Compliance kein Wert an sich ist, sondern darüber hinaus ein Nachweis gefordert ist, dass die höhere Compliance zu einem besseren klinischen Outcome führt.

In retrospektiven Datenbankanalysen konnte eine erhöhte Therapieadhärenz und -persistenz bei den Fixkombinationen im Vergleich zu einer Kombination in zwei Inhaliergeräten bei gleichzeitigem niedrigerem Bedarf an Notfallmedikation nachgewiesen werden. (Stempel 2005, Stempel 2006, Stoloff 2004) In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurde die Korrelation von verbesserter Adhärenz mit einer Reduktion des Gebrauchs von oralen Steroiden gezeigt und damit der verbesserte Therapieerfolg nachgewiesen (Marceau 2006).

Seite 3/7

Im Hinblick auf die externe Validität sind Registerstudien von großer Bedeutung. So hat auch der G-Ba in seiner Verfahrensordnung festgelegt, dass für die Qualitätsbewertung der Unterlagen die Studienqualität und die Übertragbarkeit auf die Versorgungsrealität entscheidend sind. (§18 Abs. 5) Es ist somit nicht verständlich, warum derartige, groß angelegte Registerstudien mit vielen Tausend Patienten nicht in die Bewertung eingegangen sind. Insbesondere da im Methodenpapier 2.0 und öffentlichen Vorträgen des Institutsleiters darauf hingewiesen wird, dass alle Evidenzklassen in die Bewertung einfließen.

Therapiepersistenz und -adhärenz kann nicht in klinischen Studien erfasst werden

Im Vorbericht werden zum Nachweis der höheren Compliance und des daraufhin höheren Nutzens randomisierte, kontrollierte, offene Studien gefordert. Solche Studien sind nicht geeignet, die tatsächliche Studienadhärenz und -persistenz abzubilden, da in derartigen Studien immer höhere Werte als im Versorgungsalltag erreicht werden. Dies kann nicht als repräsentativ für den Behandlungsalltag gelten.



Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

Bestverfügbare Evidenz statt nur Evidenzklasse I

Im Gegensatz zur Vorgehensweise des IQWiG schließt das Konzept der Evidence Based Medicine einen Einbezug der Evidenzklassen von II-V nicht aus. Im Gegenteil, bei fehlenden Daten oder der Unmöglichkeit entsprechende Daten zu erheben, ist das jeweils nächst niedrigere Evidenzniveau einzubeziehen.

Bereits die Anlage der Literaturrecherche bedingt, dass Studien zur verbesserten Patienten-Compliance bei Fixkombinationen nicht identifiziert werden können. Die systematische Beschränkung auf randomisierte kontrollierte Studien (RCT) wird dem Thema Therapiepersistenz und -adhärenz nicht gerecht. Die Nutzung der bestmöglichen Evidenz wird offenbar systematisch vermieden.

Seite 4/7

Bewertung der Fixkombination nur Teilauftrag des G-BA

Der Auftrag des G-BA zur Nutzenbewertung der Asthma-Therapie umfasste nicht nur die Bewertung der Fixkombinationen. Für eine umfassende Nutzenbewertung der Asthma-Therapie erscheint es notwendig, dass die Teilergebnisse zu den verschiedenen Therapie-regimen in eine umfassende Bewertung eingehen und die vorliegende Bewertung als Teilprojekt kenntlich gemacht wird.

In diesem Zusammenhang ist es nicht verständlich, warum die Auftragserteilung des G-BA am 22.02.05 erfolgte, die Auftragskonkretisierung aber bereits am 02.02.05.

Fehlende Spezifizierung der Zielgrößen

Im Hinblick auf eine höhere Transparenz und Nachvollziehbarkeit der Bewertung und auch für künftige Forschungspläne wäre es sinnvoll, die Zielgrößen z.B. Asthma-Symptome stärker zu spezifizieren und die Gewichtung der verschiedenen Zielgrößen untereinander darzulegen. So können sowohl nächtliches Erwachen als auch das Aufsuchen einer Notfallstation als Spezifizierung der Asthma-Symptome gelten.

Keine Evidenz für Aussagen im Vorbericht

Der Hinweis im Vorbericht, dass „theoretisch“ bei „verbesselter Compliance auch eine erhöhte Nebenwirkungsrate denkbar ist“, hat ähnliche Relevanz, wie eine Aussage, dass praktisch nur ein Medikament wirken kann, welches auch eingenommen wurde. Nahezu jede relevante Therapie hat auch eine Anzahl Nebenwirkungen. Diese Anzahl nimmt proportional mit der Anzahl der erfolgreichen Therapie zu. Leider gibt es im Vorbericht keinerlei Quellenangaben zu dieser Thematik.



Verband Forschender
Arzneittelhersteller e.V.

Die These im Vorbericht, dass eine verbesserte Compliance nicht immer mit einem besseren Therapieoutcome verbunden ist, basiert auf Studien, die die einmalige Tabletteneinnahme bei Hypertoniepatienten mit der zweimaligen täglichen Einnahme verglichen. Für die Übertragbarkeit der Ergebnisse der zitierten Studien auf die Fixkombinationen in der Asthmatherapie gibt es ebenfalls keine Evidenz.

Bei den Fixkombinationen geht es schließlich nicht um die Frage der einmal bzw. zweimal täglichen Anwendung einer oralen Darreichungsform, sondern um die Durchführung von zwei Inhalationsvorgängen nacheinander im Vergleich zu einem Inhalationsvorgang. Die Anwendung von inhalativen Applikationsformen ist deutlich komplexer und mit mehr Fehlermöglichkeiten assoziiert als die Einnahme von Tabletten. Die fehlerhafte Applikation kann den Therapieerfolg negativ beeinflussen. Während die Patienten bei der Anwendung von Bronchodilatoren den ausbleibenden Effekt schnell bemerken und die Anwendung wiederholen, ist die ICS Wirkung nicht direkt spürbar, woraus eine Minderung des Therapieerfolgs resultieren kann.

Seite 5/7

Es ist hier zu fragen, welchen Erkenntnisgewinn dieser Hinweis im Vorbericht bringt, zumal erst bei Sichtung der Quellen deutlich wird, dass es sich um ein anderes Indikationsgebiet, eine andere Interventionsart und eine andere Fragestellung handelt.

Registerstudien mit fast 10.000 Patienten, die eine höhere Therapiepersistenz und -adhärenz und in der Folge auch ein besseres Therapieergebnis beim Einsatz von Fixkombinationen in der Asthmatherapie zeigen, werden systematisch ausgeblendet. Aber es werden Hypertonie-Studien als Beleg für allgemeine Thesen herangezogen, die hier nicht zutreffend sind.

Hier sehen wir Bedarf für eine Nachbearbeitung.

Im Methodenpapier geforderte Patientenbeteiligung ist nicht erfolgt

Gemäß dem gültigen Methodenpapier 2.0 sollen Verbesserungen bezüglich des interventions- und erkrankungsbezogener Aufwands und der Patientenzufriedenheit als patientenrelevanter medizinischer Nutzen berücksichtigt werden.

„Dabei werden insbesondere einzelne Betroffene, Patientenvertretungs- und/oder Verbraucherorganisationen für die themenbezogene Definition patientenrelevanter Endpunkte einbezogen.“ (Zitat Methodenpapier 2.0 S. 39)

Der Vorbericht lässt hierzu offen, wie der Einbezug der Patienten erfolgt ist und welche Erkenntnisse sich daraus ergeben haben. Lt.



Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

Vorbericht gab es einen solchen Einbezug der Patienten nicht. Auch hier sehen wir Bedarf zur Korrektur, um den eigenen Methoden gerecht zu werden.

Sozialpolitische Implikationen

Bildungsferne Schichten sowie Personengruppen mit Migrationshintergrund können bei Wegfall der Fixkombinationen besonders betroffen sein, da gerade diese Personengruppen von den Fixkombinationen wegen der Einfachheit der Anwendung in besonderem Maße profitieren. (Nelson 2006b, Gillissen 2007)

Zur Durchsetzung und Sicherstellung des Behandlungskonzepts, das nicht nur eine Kontrolle der Erkrankung erlaubt, sondern auch eine Sekundärprävention von Todesfällen darstellt, sind die Fixkombinationen gerade bei diesen besonders benachteiligten Personengruppen von Bedeutung.

Seite 6/7

Auch vor diesem Hintergrund halten wir den Einbezug von Patientenvertretern für sehr wichtig.

Insgesamt kann mit der zu eng gefassten Methodik keine umfassende Nutzenbewertung der Fixkombinationen in der Asthma-Therapie erfolgen. Hierzu bedarf es sowohl des Einbezugs aller Interessengruppen, insbesondere der Patientenvertreter, wie auch aller relevanter Therapieformen und der Berücksichtigung der bestmöglichen Evidenz.

So ist eine Überarbeitung des Vorberichts vor dem Hintergrund des IQWiG-eigenen Methodenpapiers 2.0, der neuen Regelungen des GKV-WSG und auch internationaler Standards unabdingbar.

Literatur

Ernst P, McIvor A, Ducharme FM, Boulet LP, FitzGerald M, Chapman KR, Bai T, 2006: Safety and Effectiveness of Long-Acting Inhaled β -Agonist Bronchodilators When Taken with Inhaled Corticosteroids, *Ann Intern Med.*, 145:692-694.

Gillissen A, Berdel D, Buhl R, Criege CP, Kardos P, Magnussen H, Rabe KF, Rolke M, Vogelmeier C, Worth H, Virchow JC, 2007: β 2-Sympathomimetika: Gefahren in der Asthmatherapie? Lehren aus der SMART1-Studie. Eine Stellungnahme der Deutschen Atemwegsliga, *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132:33-39.

Global Initiative for Asthma (GINA) 2006: Global Strategie for Asthma Management and Prevention, Revised 2006, www.ginasthma.com, 13.02.07



Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

Marceau C, Lemiere C, Berbiche D, Perreault S, Blais L, 2006: Persistence, adherence, and effectiveness of combination therapy among adult patients with asthma, *J Allergy Clin Immunol*, Vol 118, No. 3, 574-581.

Nelson HS, 2006a: Is there a problem with inhaled long-acting β -adrenergic agonists? *J Allergy Clin Immunol*, Vol 117, No. 1, 3-16.

Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM, SMART Study Group, 2006b: The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial. A Comparison of Usual Pharmacotherapy for Asthma or Usual Pharmacotherapy Plus Salmeterol, *CHEST*, 129, 1, 15-26.

Seite 7/7

Schatz M, Cook EF, Nakahiro R, Petitti D, 2003: Inhaled corticosteroids and allergy specialty care reduce emergency hospital use for asthma, *J Allergy Clin Immunol* Vol. 111, No. 3, 503-508.

Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cal B, 2000: Low-dose inhaled Corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*; Vol. 343, No. 5, 332-336.

Stempel DA, Stoloff SW, Carranza Rosenzweig JR, Stanford RH, Ryskina KL, Legorreta AP, 2005: Adherence to asthma controller medication regimens, *Respiratory Medicine* 2005, Vol 99, 1263-1267.

Stempel DA, Riedel AA, Carranza Rosenzweig JR, 2006: Resource utilization with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies in children with asthma, *Curr Med Res Opin* 2006; 22(3), 463-470.

Stoloff SW, Stempel DA, Meyer J, Stanford RH, Carranza Rosenzweig JR, 2004: Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies, *J Allergy Clin Immunol*, Vol 113, No. 2, 245-251.

Walters EH, Gison PG, Lasserson TJ, Walters JAE, 2007: Long-acting beta2-agonists for chronic asthma in adults and children where background therapy contains varied or no inhaled corticosteroid *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1. Art. No.: CD001385. DOI: 10.1002/14651858.CD001385.pub2.

B: Stellungnahmen von Einzelpersonen

13. Prof. Dr. Dr. Christian Dierks

Adresse:

Rechtsanwälte Dierks und Bohle

Walter- Benjamin-Platz 6

10629 Berlin

Abschlussbericht A05-13: Fixe Kombinationen aus ICS und LABA bei Asthma bronchiale

RECHTSANWÄLTE: PROF. DR. MED. DR. JUR. CHRISTIAN DIERKS – Fachanwalt für Sozialrecht, Facharzt für Allgemeinmedizin
DR. JUR. THOMAS BOHLE – Fachanwalt für Medizinrecht, Fachanwalt für Arbeitsrecht + DR. JUR. MARTIN STEFFLEGG, MA (LOND.)
Fachanwalt für Medizinrecht, Fachanwalt für Sozialrecht – TORSTEN MÜNNICH – Fachanwalt für Medizinrecht – DR. JUR. ULRICH GRAU
Wirtschaftsjurist (Univ. Bayreuth) – DR. JUR. GERHARD NITZ + DR. JUR. RONNY HILDEBRANDT – DR. JUR. CONSTANZE PÜSCHEL

DIERKS + BOHLE – Walter-Benjamin-Platz 6 – D-10629 Berlin

**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen**
Dillenburger Str. 27
D- 51105 Köln

DIERKS + BOHLE
RECHTSANWÄLTE

Mandant	vorab per Telefax / E-Mail	Datum 15.02.2007
Betreff: Stellungnahme zum Vorbericht A05/13 Vers. 1. 0, Stand 02.01.2007	Aktenzeichen	unser Zeichen 50-07 D/CD-re
Ansprechpartner Prof. Dierks 70215 IQWiG.doc	Sekretariat Frau Renoth	Durchwahl 327787-24

Sehr geehrte Damen und Herren,

zu o. a. Vorbericht „fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale“ nehmen wir wie folgt Stellung:

Die in dem Vorbericht dargestellte Nutzenbewertung der Präparate begegnet erheblichen inhaltlichen und juristischen Bedenken. Insbesondere ist der Vorbericht

1. fehlerhaft, da er keinen Nutzenvergleich mit den generischen, freien Kombinationen vornimmt,
2. fehlerhaft, da er das Präparat Foster® nicht berücksichtigt und
3. fehlerhaft, da er die Erweiterung des Anwendungsgebietes von Symbicort nicht untersucht hat.

Hierzu im Einzelnen:

1. Die Nutzenbewertung legt ausschließlich Studien zugrunde, bei denen die fixen Kombinationen Symbicort und Viani jeweils mit den freien Kombinationen der Originalpräparate verglichen wurden. Ein Vergleich mit den generischen Präparaten, die ebenfalls zur freien Kombination geeignet wären, fand nicht statt. So stellt sich die Frage, ob aus dem Ergebnis der Nutzenbewertung in zulässiger Weise gefolgert werden kann, dass auch im Vergleich zwischen den fixen Kombinationen und den generischen, freien Kombinationen kein zusätzlicher Nutzen besteht.

Eine vermeintliche Bioäquivalenz der Generika steht diesen Bedenken nicht entgegen. Auch generische Antiasthmatica werden gemeinsam mit dem Applikator zugelassen (device-bezogene Zulassung), sodass eine therapeutische Äquivalenz und eine Austauschbarkeit nicht gegeben sind. Dementsprechend sehen auch die Richtlinien der pharmazeutischen Gesellschaft zur Substitution keine Austauschbarkeit für inhalative Antiasthmatica vor („Gute Substitutionspraxis“ GSP v. 05.03.2002, S. 7).

Sollte der Gemeinsame Bundesausschuss anhand der Nutzenbewertung die Unwirtschaftlichkeit der fixen Kombination gegenüber generischen, freien Kombinationen in den Arzneimittelrichtlinien niederlegen, wäre hierin ein fehlerhafter „Erst-Recht-Schluss“ zu sehen, der sich auf die nicht überprüfte Vermutung stützt, dass die freie Kombination der originalen Präparate eine therapeutische Äquivalenz zu den generischen, freien Kombinationen aufweist.

2. **Fehlende Berücksichtigung von Foster®**

Der Vorbericht ist insoweit unvollständig, als dass er nicht alle auf dem Markt befindlichen fixen Kombinationen aus Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zu inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale bewertet hat. Die fixe Kombination von Beclometasondipropionat und Formoterol (Handelsname Foster®) wurde im Bericht nicht berücksichtigt (vgl. S. 3 - 4 des Vorberichts A05/13 Vers. 1.0, Stand 02.01.2007).

Nach der Bekanntgabe des IQWiG vom 18.01.2007 unterblieb die Bewertung von Foster®, „weil dieses Präparat in Deutschland noch nicht zugelassen war, als das IQWiG mit seiner Bewertung begann“ (www.iqwig.de/Index.522.html-recherchiert am 25.01.2007). Diese Argumentation ist rechtsfehlerhaft. Der Beginn einer Nutzenbewertung kann nicht

ausschlaggebend dafür sein, welche Arzneimittel in diese Bewertung einzubeziehen sind. Die Zulassung von Foster[®] erfolgte am 14. Juli 2006. Produktbezogene Abstracts wurden bereits im September 2006 publiziert. Mithin bildet der Vorbericht die tatsächliche Marktsituation der verfügbaren Arzneimittel nicht ab.

Ein solches „Hinterherhinken“ ist mit den gesetzlichen Rahmenbedingungen, unter denen das IQWiG als Auftragnehmer und der GBA als Auftraggeber zu arbeiten haben, nicht vereinbar. Nach § 35 b Abs. 2 S. 2 müssen Nutzenbewertungen in geeigneten Abständen überprüft und erforderlichenfalls angepasst werden. Bei Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse ist die Nutzenbewertung zu überprüfen. Aus dieser Vorgabe ergibt sich deutlich, dass der Gesetzgeber eine Nutzenbewertung erwartet, die dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis und der aktuell bestehenden Versorgungssituation entspricht. Dem kann das IQWiG jedoch nicht Rechnung tragen, indem es nur die Marktsituation zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung abbildet und die fortlaufende Entwicklung ignoriert.

Es ist jeder wissenschaftlichen Untersuchung zuzugestehen, dass sie zu irgendeinem Zeitpunkt ein Ergebnis produzieren muss. Der inkrementelle Nachtrag des jeweils letzten Tages kann daher selbstverständlich nicht Maßgabe für eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln sein. So liegt der Fall hier aber nicht: Zwischen der Zulassung und der Publikation des Vorberichts hätte ausreichend Gelegenheit bestanden, die Studienlage zu Foster[®] zu integrieren. Eine Anfrage bei einem wissenschaftlichen Institut, das sich mit vergleichbarer Nutzenbewertung von Arzneimitteln befasst (HTA), hat ergeben, dass der Arbeitsaufwand für die zusätzliche Integration dieses Produktes zwischen 1 bis 2 Monaten betragen würde. Zwischen der Erteilung des Auftrags am 22.01.2005 (vgl. Vorbericht S. 2) und der Publikation des Vorberichts am 18.01.2007 liegen 361 Tage. Eine Verlängerung dieser Bewertung um 30 – 60 Tage hätte die Nutzenbewertung nur geringfügig verzögert. Da zu erwarten ist, dass die Nutzenbewertung in den Beschlüssen des GBA zur Arzneimittelrichtlinie zu berücksichtigen ist (§ 139 b Abs. 4 S. 2 SGB V), muss es als wahrscheinlich gelten, dass Verordnungseinschränkungen für die bewerteten Arzneimittel zu erwarten sind. Ohne die Nutzenbewertung von Foster[®] ist für dieses Präparat eine Verordnungseinschränkung auf rechtlich sicherer Basis voraussichtlich nicht möglich. Ein daraus resultierender Wettbewerbsvorteil für den pharmazeutischen Unternehmer ist nicht geeignet, das durch die Arzneimittelrichtlinien angestrebte Ziel einer wirtschaftlichen Verordnungsweise zu erreichen. Die verordnenden Ärzte könnten auf das in der Verordnungsfähigkeit nicht eingeschränkte Präparat Foster[®] ausweichen.

Zudem würde der Wettbewerbsvorteil von Foster® die von der Nutzenbewertung betroffenen Firmen in ihren unternehmerischen Rechten in rechtswidriger Weise einschränken. Die Arzneimittelrichtlinie wäre in diesem Punkt angreifbar und würde zum Gegenstand einer kostenintensiven gerichtlichen Auseinandersetzung. Schon allein aus Gründen der erhöhten Rechtssicherheit ist die Einbeziehung von Foster® daher geboten.

3. Fehlende Berücksichtigung der Erweiterung des Therapiekonzepts um die Bedarfstherapie

Im Oktober 2006 hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers von Symbicort das Therapiekonzept von Symbicort auf Erhaltungs- und Bedarfstherapie erweitert (vgl. die Fachinformation vom Dezember 2006 unter 4.2). Dieser Erweiterung des Therapiekonzepts liegen Studien zugrunde, in denen die Überlegenheit der Bedarfstherapie gegenüber der Erhaltungstherapie mit der fixen Kombination gezeigt werden konnte. Insbesondere zeigten sich unter der Bedarfstherapie weniger Exazerbationen und ein vermehrter Nutzen der Therapie hinsichtlich patientenrelevanter Parameter.

Die vorstehend erwähnten Studien wurden vom IQWiG bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Hierzu erläutert das IQWiG in seiner Verlautbarung vom 18.01.2007, dass aus den gleichen Gründen wie bei der fehlenden Berücksichtigung von Foster® die Bedarfstherapie nicht untersucht wurde.

Eine Nutzenbewertung, die sich ausschließlich am Stand der Erkenntnis zum Zeitpunkt der Erteilung des Auftrages (22.01.2005) orientiert, kann jedoch nicht dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen. Richtigerweise müssten die Ergebnisse der Nutzenbewertung dann auch mit der entsprechenden zeitlichen Beschränkung versehen werden (z. B.: „... Nutzenbewertung auf der Basis der Studienlage im Januar 2005“). Eine solche Bewertung könnte vom GBA jedoch nicht in Arzneimittelrichtlinien umgesetzt werden, weil sie nicht den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnis abbildet. Auf diesen aber hat der Versicherte in der Gesetzlichen Krankenversicherung einen Anspruch. Nach § 2 Abs. 1 S. 3 SGB V müssen Qualität und Wirksamkeit der Leistungen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen und den medizinischen Fortschritt berücksichtigen. Mit dieser Vorgabe ist es nicht vereinbar, auch nicht aus Gründen der Praktikabilität, den medizinischen Erkenntnisstand auf dem Zeitpunkt der Auftragserteilung quasi einzufrieren und zeitlich später gewonnene Erkenntnisse bei der Nutzenbewertung nicht zu berücksichtigen.

Zwar ist jedem bewertenden Institut zugestehen, zu einem bestimmten Zeitpunkt mit seiner Arbeit „zu Ende zu kommen“ und nicht fortlaufend erneut Erkenntnisgewinn einzuarbeiten. Angesichts der hier in Rede stehenden Zeiträume und des überschaubaren zusätzlichen Erkenntnisgewinns ist die fehlende Berücksichtigung eines neuen Therapiekonzeptes eines Präparates in der Berücksichtigung jedoch zweifellos zumutbar.

Die vorstehende Argumentation wird insbesondere durch folgende Überlegung gestärkt: Wenn nach dem Zeitpunkt der Auftragserteilung Anwendungsgebiete weggefallen, Kontraindikationen entstanden oder Nebenwirkungen bekannt geworden wären, müssten selbstverständlich auch diese bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Sonst würde die Nutzenbewertung zu einer unvollständigen Vorlage für die Arzneimittelrichtlinien, die möglicherweise auch eine Versichertengefährdung nach sich ziehen kann. Dementsprechend muss auch der positive Erkenntnisgewinn nach Auftragserteilung berücksichtigt werden, zumindest soweit dies von der Frequenz und dem Umfang der zusätzlich gewonnenen Erkenntnisse her zumutbar ist. So aber liegt der Fall hier.

Eine Einbeziehung der Studienergebnisse zur Bedarfstherapie hätte auch gezeigt, dass ein zusätzlicher Nutzen in der Anwendung der fixen Kombination liegt. Auch bzgl. dieser Fragestellung kann sich das IQWiG nicht auf eine Verzögerung der Nutzenbewertung berufen. Ausweislich unserer Anfrage bei einem namhaften Institut hätte eine zusätzliche Berücksichtigung dieser Studiendaten die Bearbeitungszeit um 30 bis 60 Tage verlängert. Auch insoweit bildet der Vorbericht nicht den aufgrund der gesetzlichen Vorgaben geschuldeten aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnis ab.

Sollte der Gemeinsame Bundesausschuss auf den insoweit unzureichenden Vorbericht eine verordnungseinschränkende Vorgabe bzgl. der bewerteten Arzneimittel treffen, wäre diese rechtswidrig.

Zusammenfassung:

Aus den vorstehenden drei Gründen ist der Vorbericht fehlerhaft und muss schon allein aus juristischen Gründen entsprechend ergänzt bzw. überarbeitet werden.

15.02.2007

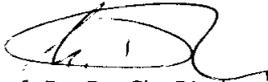
Seite 6 von 6

DIERKS + BOHLE
RECHTSANWÄLTE

Das Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte und das Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht sind in der Anlage beigefügt.

Für Rückfragen stehe ich selbstverständlich jederzeit gern zur Verfügung.

Mit freundlichem Gruß



Prof. Dr. Dr. Ch. Dierks
Rechtsanwalt

14. Dr. H.- Peter Dirks

Adresse:

Lister Meile 13
30101 Hannover

Von: Dr.med. H.-Peter Dirks [mailto:pneumo@dirks-hannover.de]

Gesendet: Dienstag, 13. Februar 2007 23:53

An: berichte@iqwig.de

Betreff: Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale.

Antwort aus der Praxis:

Als niedergelassener Pneumologe mit über zwanzigjähriger Praxiserfahrung möchte ich zu Ihrer Studie, die ich komplett über alle Seiten gelesen habe, anmerken:

Im ersten Moment faszinieren mich ihre Argumente und ihre Formulierungen auch der intelligente Ansatz, das Problem zu lösen.

Denke ich aber an die Erfahrungen in der Praxis, dann kann ich nur sagen, solange wir topische Steroide allein und kurz wirksame, später auch lang wirksame und sofort einsetzende wirksame Betamimetika zur Behandlung der obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere des Asthma bronchiale zur Verfügung hatten, hatten wir immer ein Problem neben der guten Wirkung von Medikamenten:

Das ist unser Patient, der merkt rasch, was wirkt.

Unser Patient hat auch Angst, wenn auch gut aufgeklärt, vor Kortison.

Stets die gleichen Erfahrungen, wohl in allen Praxen von niedergelassenen Ärzten, aus reichlichem Erfahrungsaustausch, immer wieder gesammelt: die Wirkung des inhalativen Kortikosteroids merken die wenigsten Patienten so direkt wie das Beta-Mimetikum. Das Kortikosteroid hat aber einen Leumund, vor dem man sich fürchten muss, es gibt Nebenwirkungen, bedrohlicher Art.

Seit Einführung der Kombinationspräparate, die ich alleine aus dieser Erfahrung begrüßt hatte, haben sich alle Patienten rasch von diesem Medikamenten überzeugen lassen. Wir haben eine ungeahnte Erfolgsserie von bisher schwer und schlecht behandelbaren Asthmatikern und von den leichten bis mittelschweren Asthmatikern eine enorme Stabilität und äußerst seltene Entgleisungen als Antwort bekommen.

Können wir theoretisch noch so viele Argumente sammeln. Das reale Leben bestätigt uns immer wieder, dass der Patient mit seinen Ängsten und Nöten unter schwerer Atemnot extrem leidet, aber auch immer Angst hat vor Nebenwirkungen vor der zum Teil sehr guten und mächtigen Therapie. Diesem Konflikt konnten wir erstmals entgehen durch die fixe Kombination von 2 Medikamenten, dass eine als unabdingbar notwendiges befreiendes Medikament, das andere in fester Kombination als stabilisierendes entzündungshemmendes antiallergisches Medikament.

Sollen wir nun ganz geringe Kosten einzusparen, wieder die Zügel locker lassen, dem disziplinierten Kombinationsmedikament treuen Patienten auf die freie Bahn mit freier Wahl verschiedener Medikamente setzen. Sollen wir wieder die vielen Notfälle, Krankenhausbehandlungen und unnützen Folgekosten von Arbeitsunfähigkeiten, Frührente und wegen Nebenwirkungen der intensivierten Therapie in Notfällen in Kauf nehmen?? Sollen wir aus marginalen Kosteneinsparungsgründen wieder eine große Kostenlawine in Gang setzen, nur weil Studien hinterfragt werden, die das reale Leben und die reale Therapiequalität und Therapietreue nicht abbilden.

Ich bin beschämt, dass ich als Kollege eine so aufwändige Studie mit Interesse gelesen habe, am Schluss entdecke, das Fehler mit sehr eigenwilligen Schlussfolgerungen Millionen von Patienten neu in die Verunsicherung schicken sollen, die wir und die Patienten jahrzehntelange kennen gelernt haben.

Ich darf höflich bitten dieses Schreiben mit in die Diskussion aufzunehmen, ich verstehe mich als Pneumologe und Fach Spezialist hier ausschließlich als Vertreter von Millionen von Patienten in allen Altersklassen, die durch neue Therapieansätze erstmalig seit Jahren völlig stabil und ausgesprochen kostengünstig das Gesundheitssystem belasten. Selten haben wir im realen Leben so viel Therapiekosten und Folgekosten eingespart, wie durch die Kombinationspräparate von Langzeit-Beta-Mimetika und inhalativen Kortikosteroiden. Nur so wissen sie wie wir das nur ein bis 2 Krankenhaus Tage die Mehrkosten einer Kombinationstherapie längst einsparen. Das ist nur ein Aspekt. Wissenschaftliche Aspekte möchte ich gar nicht diskutieren, das diskutieren sie auf anderer Ebene mit unseren Fachkollegen aus der Wissenschaft und Forschung.

Diese Studie sollte in verständlicher Form allen Patienten in jeder Apotheke zur Verfügung gestellt werden auf 1 bis 2 Seiten. Die Antwort der Patientin wäre extreme Empörung, besonders dann, wenn wir sehen, dass wir doch eine große Anzahl von erfahrenen Patienten haben, die die Zeit vor diesen Kombinationsmedikamenten erlebt haben und ungleich mehr gelitten haben. Genau diese Patienten beherrschen heute ihre Krankheit selbstverständlich im Alltag, privat wie im Beruf und sind leistungsfähig ohne nennenswerte Einschränkungen.

Diese Botschaft hören wir täglich von unseren Patienten nach nur wenigen Wochen bis Monaten Therapie Erfahrung, das ist ein stetes Kompliment an die Kombinationspräparate, das haben wir in der Einzelgabe nie erreicht. Ist die Therapie simpel und effektiv, so sicher ist der Therapieerfolg. Das haben wir mit den modernen Kombinationspräparaten erreicht: mehr gibt es nicht zu sagen.

Ich hoffe Ihnen mit diesem Schreiben die realen Erfolgserlebnisse von tausenden von Patienten, bundesweit von Millionen von Patienten und weltweit ebenfalls von Millionen von Patienten verständlich gemacht zu haben. An sich bin ich sicher, dass sie alle dies sehr genau wissen und eventuell diese Medikamente sogar selbst nutzen.

Vielen Dank, dass Sie dieses ausführliche Schreiben gelesen haben

13. Februar 2007

Mit freundlichen Grüßen

Dr.med. Hans-Peter Dirks
Pneumologe & Internist, Allergologie, Umweltmedizin
pneumo@dirks-hannover.de

Dr.med. Waltraud Dirks
Fachärztin für Neurologie und Psychiatrie
Verkehrsmed. Begutachtung in Neurologie
neuro@dirks-hannover.de

Lister Meile 13
D-30161 Hannover

Tel: ++49 -511 -34 14 25
Fax:++49 -511 -34 35 75
www.dirks-hannover.de

15. Dr. Andreas Korupp

Adresse:

Internistische Gemeinschaftspraxis

Markt 6

97421 Schweinfurt



Internistisch-Pneumologische Gemeinschaftspraxis

Dr. med. Andreas Korupp · Dr. med. Guido Rose

Ärzte für Innere Medizin, Lungen- und Bronchialheilkunde
Allergologie, Pneumologische Onkologie, Schlafapnoediagnostik

Gemeinschaftspraxis Dr. med. Korupp · Dr. med. Rose · Markt 6 · 97421 Schweinfurt

INGEGANGEN
02. FEB. 2007

Auftrags-Nr. A05-13

29.01.2007

Sehr geehrte Damen und Herren vom Iqwig,

hiermit möchte ich kurz Stellung nehmen zu Ihrem o.a. Vorbericht.

Als niedergelassener Pneumologe kann ich natürlich keine Studien aus dem Hut zaubern, die Sie davon überzeugen könnten, dass die Fix-Kombinationen aus langwirksamen Betamimetika und Steroiden besser zur Patientenversorgung geeignet sind als die Einzelsubstanzen.

Dennoch möchte ich Ihnen aus nun zehnjähriger Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen folgende Einsicht mitteilen: jeder zweite Patient, egal ob mit Asthma oder mit COPD, der von mir eine Verordnung mit zwei Einzelsubstanzen ausgestellt bekommen hat, kommt zum Kontrolltermin und inhaliert nur noch das Betamimetikum. Es dürfte schwer fallen, so etwas in Studien festzuhalten und wissenschaftlich "abzusichern", entspricht aber sicher auch der Erfahrung vieler anderer Kollegen.

Zwei Fragen hätte ich noch an Sie:

1. Glauben Sie wirklich, dass lediglich randomisierte klinische Studien den Alltag der Behandlung von Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen abbilden?
2. Wieviele Allgemeinmediziner und Pneumologen waren an der Erstellung Ihres Vorberichts beteiligt?

Mit freundlichen Grüßen,

Dr. A. Korupp

Internistisch-Pneumologische Gemeinschaftspraxis

16. Dr. Klaus Kröpelin

Adresse:

Martin-Kirchner-Str. 9

55128 Mainz

EINGEGANGEN 12. Feb. 2007

IQWIG-Studie „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale“

A 05-13

Stellungnahme Klaus Kröpelin

Der Fortschritt in der Diagnostik und insbesondere der Therapie des Asthma bronchiale in den letzten 50 Jahren hat zu Neuerungen geführt, die für Behandler und Betroffene viele Schrecken beseitigt haben.

War es in den 60iger Jahren nicht selten, dass ein vortags noch unauffälliger Patient nachts im Asthmaanfall in der Klinik verstorben ist, ist durch umfangreiche Aufklärung, durch Schulung und Therapieverbesserung die Anzahl der Krankenhausbehandlungen insgesamt beim Asthma bronchiale rapide gesunken.

Aber auch die ambulante Notfallbehandlung beim Asthma mit Theophyllin- (klassisch „Euphyllin“-Spritze) und Kortisoninjektionen ist vergleichsweise heute eine Rarität. Morgendliche Routinebesuche bei gefährdeten Patienten waren in den 70iger Jahren auch für den pneumologischen Facharzt üblich.

Nach und nach haben wir durch Einführung inhalativer Kortisonapplikation gelernt, Asthmapatienten mit Minimierung der Kortisonmengen in einen Zustand der Stabilität ohne die ausgeprägten Begleiterscheinungen des oral oder i.m./i.v. gegebenen Kortisons zu bringen. Dies setzte Lernfähigkeit bei Arzt und Patient voraus, zumal es von Anfang an verschiedenste Inhaliergeräte zur Applikation gab. Das setzte den umfassend informierten Patienten, aber auch den einsichtigen Arzt voraus. Insbesondere auch der Arzt, der üblicherweise sich mit der Ausstellung von Rezepten begnügte, ist jetzt zur umfassenden Information gefordert.

Aus diesem Miteinander haben sich immer wieder Verbesserungen ergeben sowohl bei der Anwendungsmöglichkeit wie auch bei den Medikamenten selbst.

Das Procedere ergab zunächst vor Inhalation des Kortisons die Anwendung eines kurz wirksamen β_2 -Mimeticums zur Öffnung der Atemwege. Die Anwendung erfordert eine ausführliche Schulung des Patienten und regelmäßige Nachschulungen.

Eine weitere Verbesserung war die Einführung der lang wirksamen β_2 -Mimetica mit wesentlich geringeren Nebenwirkungen als bei den kurz wirksamen β_2 -Mimetica. Komplizierter wurde sicher das Schulen und Erlernen der Technik, zumal jetzt häufig 3 verschiedene Inhalationstechniken anzuwenden waren bzw. sind.

Eine Erleichterung trat dadurch ein, dass die lang wirksamen β_2 -Mimetica mit den inhalierbaren Steroiden in Kombination die gleiche Wirksamkeit zeigten wie die mit zeitlichem Abstand inhalierten Komponenten. Dadurch wurde die Schulung bzw. das Verständnis bei der Anwendung bei den Patienten erheblich verbessert.

Erfreulich ist auch, dass durch Kombination verschieden hoher Dosen eine Dosisanpassung in der Therapie möglich ist.

In der Praxis zeigt sich, dass die Dosisanpassung in der Regel zu einer Reduktion der Medikamentenmenge mit geringerer Belastung des Patienten führt.

Das hierdurch bedingte Einsparpotential ist nicht Inhalt der IQWIG-Studie.

Ein Nutzen besteht aber schon in der vereinfachten Anwendung, so dass auch von einer verbesserten Therapietreue auszugehen ist.

Die IQWIG-Untersuchung kommt aufgrund der angeführten Studien erfreulicherweise zu dem Schluss, dass jeweils das Kombinationspräparat die gleiche Wirksamkeit hatte wie die getrennt verabreichten Präparate.

Diese Studien waren insbesondere deshalb wichtig, da seitens der verordnenden Ärzte eher ein Vorbehalt gegenüber den Kombinationspräparaten bestand. Die Überlegung war, dass bei zeitversetzter Anwendung die Atemwege durch „vorherige Öffnung“ durch das β 2-Mimeticum die Wirkung des Steroids erfolgreicher sein würde.

Dies wurde durch die Studien widerlegt.

Wie aus Seite 97 ersichtlich besteht auch bzgl. der Zufriedenheit der Patienten kein eindeutiger Unterschied.

Jede Studie unabhängig vom Design erfordert eine optimale Schulung der Studienteilnehmer, um zu vergleichbaren Verhältnissen zu gelangen. Dies bedeutet erfahrungsgemäß, dass Patienten, die die Inhalationstechnik nicht ausreichend beherrschen, nicht eingeschlossen werden können. Dies unterscheidet das Studienklientel erheblich von der Alltagspopulation in der Praxis.

Bei getrennter Anwendung der Komponenten ist die Zufriedenheit des Patienten so groß, dass die Gefahr besteht, dass ein Medikament abgesetzt wird und dann wegen der „Kortisonangst“ der für die Dauertherapie dringend notwendige Kortisonspray.

Gerade dieses Medikament ist aber für den anhaltenden Erfolg wichtig. Diese Fehlreaktion der Patienten kann durch die Kombination verhindert werden.

Damit erscheinen die dargestellten Studien eher praxisfremd und den tatsächlichen Verhältnissen nicht gerecht zu werden.

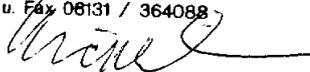
Die IQWIG-Studie stellt ausdrücklich auf die vergleichende Nutzenbewertung hinsichtlich der Therapieziele bei Patienten mit Asthma bronchiale (S.5) ab.

Auch hier sieht man, dass kein Unterschied in den Vergleichsgruppen besteht.

Eine vergleichende Kostennutzenabwägung war offensichtlich nicht Inhalt der Studie und ist weitgehend auch abhängig von der Marktsituation, u.a. auch der Festpreisgestaltung.

M2 09.02.2007

Dr. med. Klaus Kröpelin
Internist · Pneumologie
Allergologie
Martin-Kirchner-Str. 9
55128 Mainz
Tel. u. Fax 08131 / 364088



17. Dr. Gerhard Scheuch

Adresse:

Activaero GmbH
Wohraer Str. 37
35285 Gemünden

**Stellungnahme zum IQWiG Vorbericht: A05/13
Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-
Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma
bronchiale**

Im Bericht wird untersucht, ob die Fixen Kombinationen aus inhalativen Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten bei Patienten mit Asthma bronchiale der freien Kombination überlegen sind.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass in den zur Bewertung genutzten Studien, der Einsatz der fixen Kombination zu vergleichbaren Resultaten führt wie der Einsatz der freien Kombination. Dabei wurde in den Studien immer untersucht, dass die jeweiligen Wirkstoffe in vergleichbarer Dosierung und mit identischen Inhalationssystemen eingesetzt wurde.

Meiner Meinung nach sind mehrere wesentliche Aspekte in diesem Zusammenhang nicht berücksichtigt und insbesondere die Frage nach einer durch die Fixe Kombination verbesserten Compliance unzureichend und falsch interpretiert.

Als Physiker beschäftige ich mich seit 1980 mit Aerosolen insbesondere im medizinischen Anwendungsbereich. Von 1980 – 1998 als wissenschaftlicher Mitarbeiter beim GSF Forschungszentrum für Umwelt – und Gesundheit und seit 1998 mit einem privaten, unabhängigen Forschungsinstitut Inamed Research. Inamed steht dabei für Institut für Aerosolmedizin.

Das Institut arbeitet dabei für mehrere große und kleine Pharmafirmen im Bereich Inhalationstherapien.

Wir haben schon mehrfach die Effektivität und Handhabung unterschiedlicher Inhalationsgeräte untersucht. Bei diesen Untersuchungen gibt es dramatische Unterschiede im Vergleich der Handhabung und Performances einzelner Geräte.

So können nur etwa 25 – 35% der Patienten ein Dosieraerosol (MDI) korrekt anwenden, damit sie davon wirklich profitieren. Trockenpulversysteme erbrachten weniger Handhabungsfehler, allerdings unterscheiden sich die Geräte in ihrem Gebrauch und der Effektivität ganz erheblich untereinander. Düsenvernebler, dies kann auch in einem Bericht der Stiftung Warentest nachgelesen werden, unterscheiden sich ebenfalls zum Teil erheblich voneinander. So gibt es Geräte, die nur etwa 1-2% der eingefüllten Wirkstoffmenge in der Lunge zur Deposition bringen und andere arbeiten mit bis zu 70% Effektivität.

Bei unseren Forschungen der vergangenen 25 Jahre haben wir herausgefunden, dass folgende Aspekte für den Erfolg einer Inhalationstherapie essentiell sind:

- 1) Der Wirkstoff
- 2) Die Zubereitungsform (Größe, Form, Menge der erzeugten Aerosolteilchen)
- 3) Der Patient (Atemmanöver, Handhabung und Compliance)

Der beste Wirkstoff in einem lausigen Device wird keinen Erfolg haben. Aber selbst der beste Wirkstoff in einem ausgereiften und wunderbaren Device wird nur erfolgreich sein, wenn der Patient das Gerät richtig und ständig nutzt.

Zu dieser Aussage bedarf es meiner Meinung nach noch nicht einmal einer Studie. Dennoch gibt es mindestens eine solche Untersuchung (Giraud und Roche, 2002). Die Autoren stellen einen Zusammenhang her zwischen der Handhabung (Anzahl von wichtigen Fehlern beim Umgang mit dem Gerät) und dem Therapieerfolg.

Ebenfalls unbestritten sollte sein, dass wenn ein Patient einen Wirkstoff einnehmen muss (im Falle der Asthma Therapie so gar zwei Wirkstoffgruppen), es für die Compliance günstiger ist, wenn er diese Therapie möglichst nur einmal täglich einnehmen muss. Wobei einmal besser als zweimal, besser als dreimal etc. ist. Auch dazu bedarf es meiner Meinung nach keinerlei Studien, dennoch gibt es dazu publizierte Untersuchungen (Marceau et al., 2006; Claxton et al., 2001). Auch diese Untersuchungen wurden im Bericht nicht erwähnt.

Als bewiesen und auch vom IQWiG sicher unbestritten ist, dass für eine moderne Asthma Therapie die Kombination von einem bronchodilatatorischen Mittel (also einem Beta Mimetika oder Anticholinergikum) und einer Basistherapie mit einem inhalativen Steroid der Goldstandard sein sollte.

Leider, und das lehrt ebenfalls die Erfahrung, wird der Patient, jedoch das Mittel bevorzugen, dass ihm kurzfristig Linderung verschafft. Und deshalb ist auch in der Literatur belegt, dass viele Asthma Patienten auf die so notwendige Basistherapie mit inhalativen Steroiden sehr häufig verzichten. Genau um diese Therapie-Abbrecher zu erreichen, wurde die Kombinationstherapie entwickelt.

Die Fragestellung, die das IQWiG deshalb hätte untersuchen müssen, müsste lauten:

Gelingt es den FIX- Kombinationspräparaten mehr Therapietreue zu erreichen, als mit Hilfe der freien Kombination.

Die Fragestellung die in unglaublich aufwendiger Weise erforscht wurde, gibt es einen signifikanten therapeutischen Unterschied ob man zwei sehr potente Mittel getrennt, oder ob man die beiden gemeinsam aus einem Gerät einnimmt, ist meiner Meinung nach irrelevant und das Ergebnis nicht überraschend.

Hat man denn wirklich in einem kontrollierten, randomisierten, verblindeten, Doppeldummy Design erwartet, dass man einen Unterschied nachweisen kann? Wodurch soll dieser Unterschied, denn hervorgerufen werden?

Auf der Seite 127 des Berichtes wird dann die Frage gestellt:

Hat denn eine bessere Compliance überhaupt einen Effekt auf die Therapie und könnte sie nicht im Gegenteil zu höheren Nebenwirkungsraten führen?

Wenn ich diese Frage wirklich ernsthaft verneine. Würde das doch bedeuten, dass die gesamte Therapie vollkommen nutzlos ist. Denn dann würde ein Patient, der das Medikament irgendwo zu Hause aufbewahrt und überhaupt nicht einnimmt, den gleichen therapeutischen Nutzen haben, wie der Therapietreue Patient. Die Daten von Giraud und Roche, demonstrieren aber doch nun wirklich, dass dies nicht der Fall ist. Ein Asthma Patient, der seine Medikamente korrekt einnimmt profitiert auch davon.

Wenn die Konsequenz dieser IQWiG Entscheidung wäre, dass die Patienten möglichst die billigsten Medikamente (dies ist häufig der Wirkstoff mit dem schlechtesten Inhalationsgerät) nutzen sollen, dann wäre das für die Asthmapatienten ein Bärendienst und für das Gesundheitssystem eine Katastrophe. Man darf nämlich nicht vergessen, dass das Gerät einen nicht unerheblichen Anteil an dem Erfolg der Therapie hat. Wie in dem Bericht auch ausführlich dargestellt, lässt sich das aber nicht in verblindeten Studien zeigen. Hier zeigen sich die Grenzen eines solchen Studiendesigns, die von vielen Biostatistikern als Goldstandard dargestellt werden.

Ich selbst bin und war nie ein vehementer Verfechter der fixen Kombinationstherapie, dennoch ist diese immer dann ausserordentlich hilfreich, wenn man die Compliance der Patienten erhöhen muss und sie darf den Patienten nicht vorenthalten werden.

Literatur:

Claxton, A.J., Cramer, J. and Pierce, C.: A Systematic Review of the Association Between Dose Regimens and Medication Compliance. *Clinical Therapeutics* 2001; 23: 1296-1310

Giraud, V. und Roche, N.: Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 246-251

Marceau, C., Lemiere, C., Berbiche, D., Perreault, S and Blais, L : Persistence, adherence, and effectiveness of combination therapy among adult patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118: 574-581

18. Prof. Dr. Michael Schmidt

Adresse:

Leiter des Schwerpunktes Pneumologie,
Medizinische Klinik und Poliklinik I der JMU Würzburg
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg



Prof. Dr. med. Michael Schmidt

SCHWERPUNKT PNEUMOLOGIE, MEDIZINISCHE KLINIK UND POLIKLINIK I, KLINIKUM DER JMU
Josef-Schneider-Straße 2, 97080 Würzburg • Tel. 0931-201-36105 • Mail: schmidt_m1@klinik.uni-wuerzburg.de

Prof. Schmidt, Pneumologie, Medizinische Univ.-Klinik Würzburg

An das
IQWiK
Dillenburger Straße 27

Mittwoch, 24. Januar 2007

51105 Köln

EINGEGANGEN 30. Jan. 2007

A 05-13

Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptorantagonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale

Sehr geehrte Damen und Herren,

mit Interesse habe ich Ihren Vorbericht gelesen.

1. Er bezieht sich auf Studien älteren Datums und auf Studien mit teilweise anderer Zielsetzung. Schon dies kann ein methodisches Problem sein. Schwerer wiegt, dass Sie Arbeiten, die im Berichtszeitraum seit 2005 erschienen sind, also für Sie verfügbar waren, nicht berücksichtigen,
 - a. z.B. C. Vogelmeier et al.: Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? Eur Respir. J 2005; 26: 819-828. Hier werden Budesonid/Formoterol (Bud/Form) und Fluticason/Salmeterol (Flu/Salm) direkt verglichen. Es zeigt sich ein Vorteil für Bud/Form in der Akuttherapie.
 - b. z.B. K.F. Rabe et al.: Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomized controlled, double-blind study. Hier zeigt sich, dass Bud/Form als Akuttherapie geeignet ist, was in den GINA-Leitlinien 2006 schon berücksichtigt wurde.
 - c. z.B. K.F. Rabe et al.: Budesonide/Formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma. Chest 2006; 129: 246-256). Bud/Form war effektiver als die Einzelkomponenten.

2. entfällt.
3. Ein großes Problem, das sie einfach übergehen, sind die Darreichungsformen. Sie haben nur Studien mit Glaxo- oder AstraZeneca- Präparaten, d.h. mit Turbohaler oder Discus verglichen. Wenn Sie in Ihrem Fazit dies nicht einmal erwähnen, entsteht der Eindruck, man könne Budesonid, Formoterol, Salmeterol oder Fluticason auch aus jeden anderen Device inhalieren. Dies trifft definitiv nicht zu, denn die bronchialen Depositionen der verschiedenen Devices unterscheidet sich erheblich. Ihre Stellungnahme bezieht sich also nur auf die o.g. Devices; Sie sollten dies deutlich machen. Die neue Kombination Formoterol/Beclometason als Dosieraerosol wird ebenfalls nicht erwähnt.

Wie Sie mit dieser Untersuchung dazu beitragen wollen, die „Über-, Unter- und Fehlversorgung“ der deutschen Asthmatiker zu beseitigen, bleibt also unklar. In ihrer Einleitung hatten Sie darauf Bezug genommen, dass die Patienten zu wenig inhalative Kortikosteroide nehmen. Durch Kombinationspräparate kann genau dies geändert werden.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. M. Schmidt

19. Prof. Dr. J. Christian Virchow

Adresse:

Abteilung für Pneumologie
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
E.- Heydemann- Str. 6
18055 Rostock

Auftragsnummer: A05-13

Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale

Name: Virchow

Vorname: J. Christian

Titel: Professor Dr. med., FRCP, FCCP, FAAAAI

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt als Privatperson

Kontaktdaten:

Name: JC Virchow

Institution: Abteilung für Pneumologie, Medizinische Universitätsklinik Rostock

Anschrift: E.-Heydemann-Str. 6, 18057 Rostock

Tel./Fax-Nr.: +49-381-494-7460/-7392

E-Mail-Adresse: j.c.virchow@med.uni-rostock.de

Stellungnahme zum Vorbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen über „fixe Kombination aus Corticosteroiden und langwirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale“ vom 02.01.2007

1. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Siehe Referenzliste

2. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien

Keine

3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

Der vorliegende Vorbericht zielt darauf ab, vergleichend den Nutzen der fixen inhalativen Kombination von Budenosid und Formoterol respektive Fluticason und Salmeterol mit der variablen inhalativen Kombination der beiden Substanzen hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei Patienten mit Asthma bronchiale zu vergleichen, um einem entsprechend formulierten Auftrag des gemeinsamen Bundesausschusses zu entsprechen.

Der Vorbericht enthält eine Reihe methodischer und inhaltlicher Mängel, auf die eingegangen werden soll:

Auch wenn der Auftrag zur Nutzenbewertung nicht vom IQWiG ausgeht: Zu einer wissenschaftlichen Analyse gehört, die Fragestellung an sich und deren Beantwortbarkeit zu prüfen.

- Aus pharmakologischem Blickwinkel ist die Fragestellung nicht verständlich. Unter der Voraussetzung, dass die Substanzen einer fixen Kombination in gleicher Dosis und Anzahl aus dem identischen Inhaliergerät inhaliert werden, wie nacheinander verabreichte Einzelsubstanzen, lässt sich für den

pharmakologisch und pneumologisch Vorgebildeten keine nachvollziehbare Grundlage oder Hypothese konstruieren, warum die gemeinsame Inhalation pharmakologische, insbesondere aber patientenrelevante Vorteile aufweisen sollte. In Analogie käme niemand auf den Gedanken, zu prüfen, ob die gemeinsame Einnahme von Östrogenderivaten und Progesteronderivaten aus *einer* Pille patientenrelevante Vorteile hinsichtlich einer effektiven Kontrazeption gegenüber der Einnahme der Einzelsubstanzen zum gleichen Zeitpunkt aufweisen könnte. Die Vorteile einer Fixkombination müssen auf anderem Gebiet liegen. Entsprechend bestätigt der Vorbericht auf 200 Seiten formal und sehr detailliert pharmakologische Grundkenntnisse einerseits, andererseits die praktische Erfahrung jedes Pneumologen. Der Vorbericht in dieser formalen Form und seiner Beschränkung auf kontrollierte Studien bringt somit keine unerwarteten oder neuen Erkenntnisse.

- Der Nutzen der Fixkombination muss auf anderen Gebieten liegen, die der Vorbericht methodisch umgeht. Hierbei handelt es sich im Wesentlichen um den Bereich der Therapievereinfachung und Therapiesicherheit. Dass dies jedoch mit Hilfe doppelblinder randomisierter Studien, die notgedrungen auf die Technik des Double-Dummy zurückgreifen müssen, nicht gelingt, bestätigt der Bericht auch (Seite 127). Denn er erkennt, dass durch diese Verblindungsmaßnahme „die Unterschiede in der Handhabung der Medikamente für Patienten nicht erhebbar werden“. Insofern ist der Bericht wenig hilfreich und sehr einseitig, indem er die praktische Erfahrung von Arzt und Patient vernachlässigt und Evidence base Medicine hier auf die zur Beantwortung der Fragestellung ungeeignete Analyse kontrollierter Studien reduziert. Insofern muss sich die Verfasserschaft vorwerfen lassen, die Zahl der analysierten Studien methodisch so beschränkt zu haben, dass das Ergebnis voraussagbar war.
- Der Bericht gibt an, externe Sachverständige bei der Erstellung beauftragt zu haben. Dem fachkundigen Leser wird dies an verschiedenen Stellen nicht offenbar.
 - In einer kursorischen Einleitung wird bemerkenswerterweise die Tatsache, dass Tod durch Asthma unverändert ein klinisches Problem weltweit und auch in Deutschland darstellt darauf reduziert, dass Asthma mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht. Tod durch Asthma ist ein patienten-relevanter Parameter, der mit der Unter- und Fehlversorgung durch antiasthmatische Therapie in Verbindung gebracht wird. Die Krankheit Asthma bronchiale auf das Niveau einer bemerkenswerten Befindlichkeitsstörung („...mögliche körperliche und geistige Entwicklungsstörung und eine Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gekennzeichnet. Beeinträchtigt werden besonders die Bereiche der physischen und psychischen Symptome, Partnerschaft, Freundschaft und Familie sowie die Freizeit- und Arbeitswelt. Patientenrelevante Endpunkte und Therapieziele rekrutieren sich aus diesen Bereichen) mit „einem erhöhten Mortalitätsrisiko“ zu reduzieren ist eine unärztliche Darstellung. Dem Betroffenen ist das abstrakte „Risiko“ weniger bedeutsam als therapeutische Anstrengungen, Tod durch Asthma zu vermeiden.
 - An anderer Stelle werden als „relevante Nebenwirkungen“ „paradoxe Bronchospasmen“ und „systemische Nebenwirkungen“ inhalative

- Glucocorticosteroide (Seite 2 des Vorberichtes) erwähnt. Auch wenn beide Nebenwirkungen in der Literatur beschrieben sind, muss aus klinischer Sicht beanstandet werden, dass es sich hierbei keinesfalls um klinisch relevante, sondern um äußerst seltene Nebenwirkungen handelt.
- Wiederholt wird der Ausdruck „%erwartet“ aufgeführt, der in der Lungenfunktionsanalyse überhaupt nicht verwendet wird.
 - Auch die pharmakologische Terminologie im Titel ist inkorrekt. Es handelt sich nicht um Kortikosteroide, sondern um Glucokortikosteroide, die bei der Asthmatherapie als Inhalativa Anwendung finden.
- Das offensichtliche Ziel von Auftrag und Vorbericht, wirtschaftlich im Gesundheitswesen zu wirken, wird verfehlt.
- Der Bericht ist in seiner vorliegenden Form ungeeignet, Kosteneinsparungen zu bewirken. Die Einzelsubstanzen, die aus identischen Inhalationsgeräten (Diskus bzw. Turbohaler) wie die Fixkombination inhaliert werden, sind in gleicher Dosierung teuer als die Fixkombinationen.
 - Die stillschweigende, wenn auch an einer Stelle im Bericht erwähnte Vorstellung, dass sich durch Verwendung der Einzelsubstanzen durch Dosisanpassung oder Dosisreduktion einer Substanz patientenrelevante Vorteile erzielen lassen, ist in der Literatur nicht belegt. Im Gegenteil weist eine neuere Studie darauf hin, dass die Anpassung im Rahmen der Fixkombination nicht nur lungenfunktionsanalytische Vorteile, sondern auch weniger bedarfsweisen Beta-2-Agonistenverbrauch, weniger nächtliches Erwachen und weniger Symptome verursacht als die Reduktion auf die Einzelsubstanz, in diesem Fall Fluticason (Bateman, 2006).
 - Sollte das Ziel des Berichtes sein, die Fixkombinationen durch Generika wie Budesonid, Formoterol oder Beclometason-Dipropionat zu ersetzen, sind erhebliche praktische Probleme durch Compliance, Therapietreue, unbalancierte Therapie und Unsicherheit durch Verwendung verschiedener Inhalationssysteme vorherzusagen. Kontrollierte Studien, die den sicheren Ersatz von Fixkombinationen durch generische Einzelsubstanzen belegen, liegen nicht vor.
- Der Bericht beschreibt (Seite 127), dass durch eine „verbesserte Compliance auch eine erhöhte Nebenwirkungsrate denkbar“ sei.
- Es ist nicht ersichtlich, warum dies für Fixkombinationen anders sein soll als für Einzelsubstanzen und dieser Mutmaßung ist zunächst zu widersprechen. Im Gegenteil ist davon auszugehen, dass die Therapie mit Einzelsubstanzen dazu führt, dass eine klinisch relevante Anzahl von Patienten zu einer unbalancierten Bevorzugung der symptomatisch rasch wirksamen Beta-2-Agonisten neigen wird. Diese Gefahr wird vom Bericht nicht berücksichtigt, obwohl auf Seite 2 über die Möglichkeit einer Toleranzentwicklung (Tachyphylaxie) des bronchoprotektiven Effekts“ gesprochen wird.
 - Die Tatsache, dass in diesem Vorbericht die Nutzenbewertung völlig einseitig und ohne Betrachtung der Nebenwirkungsproblematik der

Einzelkomponenten erfolgt, wird aus verantwortungsvoller ärztlicher Sicht mit großer Sorge betrachtet.

- Verschiedene Untersuchungen seit den 60er Jahren belegen, dass der unbalancierte Einsatz von Beta-2-Sympaticomimetica mit erheblichen Nebenwirkungen, insbesondere mit einer Häufung von Asthmatodesfällen assoziiert ist. Dies wurde erst kürzlich auch für langwirksame Beta-Agonisten belegt (Zusammenfassung siehe Hasford et Virchow, 2006) und die Therapieempfehlungen aller internationalen Fachgesellschaften weisen darauf hin, dass langwirksame Beta-Agonisten beim Asthma bronchiale nicht als Monotherapie einzusetzen sind.
 - Nichtsdestotrotz neigen Patienten dazu, diese Behandlung zu favorisieren, da sie vordergründig rasch Linderung verschaffen kann, während die durch regelmäßigen Gebrauch einsetzende Tachyphylaxie, die durch Therapieversagen tödlich enden kann, klinisch als Verschlechterung des Asthmas und nicht als Therapiefolge wahrgenommen wird.
 - Die Fixkombinationen bieten hier den vom Vorbericht unerwähnten aber klinisch relevanten Sicherheitsvorteil, dass sie Patienten vor den bedrohlichen Folgen einer unbalancierten Einnahme von beta-2-Agonisten schützen können.
- Nach Untersuchungen der letzten Jahre ist davon auszugehen, dass bis zu $\frac{3}{4}$ aller Patienten in Deutschland trotz eines schweren persistierenden Asthmas keine antientzündliche Medikation in Form inhalativer Glucocorticoesteriode nutzen (Rabe et al 2004). Die Verschreibung von Einzelsubstanzen leistet dieser Fehl- und Unterversorgung Vorschub. Andererseits gibt es keine gesicherten Hinweise dafür, dass die Verordnung von Fixkombinationen ebenfalls mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden ist. In einem ausführlichen Editorial wurde kürzlich darauf hingewiesen, dass der Einsatz langwirksamer Beta-Agonisten mit einer number needed to harm von ca. 1 auf 1000 behandelnde Patienten einhergeht (Hasford et Virchow 2006).
 - Der Vorbericht interpretiert diese bis dato ungelöste aber klinisch relevante (Tod ist ein patienten-relevanter Endpunkt!) Problematik sehr einseitig zu seinen Gunsten, indem er die Frage stellt, „ob eine möglicherweise erschwerte Dosisanpassung zu verstärkter Tachyphylaxieentwicklung für die LABA führt“. Hier ist festzuhalten, dass es keine Studien gibt, die diese Annahme stützen. Hingegen ist die Tatsache, dass bei unbalancierter Therapie mit langwirksamen Beta-Agonisten schwere Exazerbationen und Mortalität beim Asthma zunehmen hinlänglich belegt (Hasford et Virchow, 2006). Dies wurde letztens auch in einer großen kontrollierten Studie eines der Hersteller von fixen Kombinationen dokumentiert (Nelson et al, 2006).
 - Die klinische Schlussfolgerung daraus ist daher, dass langwirksame Beta-Agonisten ausschließlich in Verbindung mit inhalativen Glucocorticosteroiden gegeben werden müssen, um diesem Sicherheitsaspekt Rechnung zu tragen und Asthmatodesfälle zu vermeiden. Sollte als Konsequenz des Vorberichtes die Therapie mit Einzelsubstanzen favorisiert werden, ist nach derzeitiger Datenlage

eine Zunahme schwerer Exazerbationen, Krankenhausaufenthalte und Asthmatoresanfälle anzunehmen.

- Die Annahme, dass die fixe Kombination aus inhalativen Glucocorticosteroiden und langwirksamen Beta-Agonisten beim Asthma einen größeren Nutzen gegenüber den Einzelsubstanzen besitzen könnte wird unter anderem durch die klinische Erfahrung genährt, dass im Zeitraum, seit der Einführung der Fixkombinationen, notfallmäßige stationäre Betreuungen, Intensivaufenthalte, Status asthmaticus und Beatmungstherapie wegen Status asthmaticus klinisch sehr selten geworden sind.
 - o Allerdings fehlen hierzu fehlen zuverlässige Untersuchungen. Dennoch ist im Vergleich zu den 70er und 80er Jahren, als beatmungspflichtige Asthmaanfälle regelmäßiger Bestandteil ärztlicher Nacht- und Notdienste waren, dieses Krankheitsbild in seiner schweren akuten Form heute selten geworden. Die Einführung der Fixkombination hat nach übereinstimmender Ansicht des Autors und vieler in der Asthmatherapie erfahrener Kollegen an dieser Entwicklung wesentlichen Anteil.
- Der Bericht enthält eine Reihe von Unrichtigkeiten, die mangelnde Vertrautheit der Verfasser mit den praktischen Gegebenheiten der Asthmatherapie offenbaren:
 - o „So wird angegeben, dass ‚zum Beispiel Schwierigkeiten einer wünschenswerten Dosisanpassung oder Dosisreduktion‘ ‚Nachteile einer fixen Kombination“ sein könnten. Die praktische Erfahrung bestätigt dies nicht. Auch die Therapieempfehlungen national wie international empfehlen, die Dosis in Zeiträumen von 3 - 6 Monaten anzupassen, wenn Asthmakontrolle erreicht ist. Aber selbst bei akuten Verschlechterungen ließe sich die Dosis aufgrund der hohen therapeutischen Breite der Substanzen problemlos anpassen.
 - o Insbesondere die Kombination aus Formoterol und Budesonid ist sogar expliziert zu einer solchen bedarfsweisen Therapie zugelassen.
 - o Darüber hinaus irrt der Vorbericht, wenn er sich „die Frage“ stellt, „ob eine möglicherweise erschwerte Dosisanpassung zu verstärkter Tachyphylaxieentwicklung für die LABA führt“. Aus klinischer Sicht ist hier genau das Gegenteil zu erwarten.
 - o Bei einer konsequenten Umsetzung des Vorbericht mit Hinwendung zu Einzelsubstanzen anstelle von Fixkombinationen ist anzunehmen, dass es bei Betroffenen zu einer (geringen) Reduktion einer möglichen Überversorgung mit Fixkombinationen kommt, bei der Mehrzahl der so umgestellten Patienten jedoch eine Fehl- bzw. Unterversorgung vorauszusagen ist. Das kann dann im Einzelfall deletäre Konsequenzen haben, was der Vorbericht nicht berücksichtigt.
- Der Vorbericht beschränkt sich auf die Analyse von 2 fixen Kombinationen. Andere, mittlerweile zugelassene Kombinationen sind nicht berücksichtigt, so dass aus Sicht der Fragestellung der vorliegende Bericht unvollständig ist. Sollte als Konsequenz dieses Vorberichtes die Therapie mit Symbicort, Viani und atmadisc zugunsten freier Kombinationen empfohlen werden, ist eine Verschiebung zugunsten der in diesem Vorbericht nicht berücksichtigten Fixkombinationen vorauszusagen.

- Die Differentialdiagnose Asthma versus COPD ist oft schwierig zu stellen. Für beide Erkrankungen werden nach geltenden Therapierichtlinien Fixkombinationen ab bestimmten Schweregraden empfohlen. Ein auf diesem Vorbericht (der die Erkrankung- und Behandlungswirklichkeit der Betroffenen nicht abbildet) basierender Entschluss, Einzelkombinationen den Fixkombinationen vorzuziehen wird aller Voraussicht nach eine überproportionale Zunahme der Diagnose COPD nach sich ziehen, was aus vielen Gründen unbedingt vermieden werden sollte.
- Der Bericht vernachlässigt, dass wesentlicher Bestandteil einer erfolgreichen antiasthmatischen Therapie die korrekte Anwendung eines oder verschiedener Inhalationssystemen ist. Die vergleichende Betrachtung verschiedener Inhalationssysteme, insbesondere von druckgesteuerten Dosieraerosolen und Pulverinhalatoren ist problematisch.
 - o Die praktische Erfahrung mit Inhalationssystemen, gestützt durch hinreichende Literatur offenbart, dass die Inhalation aus jedwedem System trotz ausreichender Schulung mit einer substanziellen Menge von Fehlern behaftet ist. Hierbei sind so genannte „crucial errors“ von so genannten „non-crucial errors“ zu unterscheiden. Erstere verhindern eine effektive Inhalation, letztere bewirken zumindest eine partielle Deposition des inhalierten Medikamentes und damit einen partiellen Therapieerfolg. Pulverinhalatoren wie der Turbohaler oder der Diskus sind mit weniger so genannten „crucial errors“ behaftet als druckgesteuerte Dosieraerosole, in denen Generika vorwiegend angeboten werden. Die Verwendung unterschiedlicher Inhalationssysteme, die beispielsweise eintreten könnte, wenn die Verwendung der Einzelsubstanzen favorisiert würde, führt zu einer Addition, wenn nicht gar Multiplikation der Anzahl möglicher Fehler bei der Inhalation und damit zu einer Verschlechterung des Therapieerfolges. Diese klinisch unzweifelhaften und in offenen Studien dokumentierte Feststellung lässt sich naturgemäß nicht in doppelblinden Studien abbilden (Stoloff et al. 2004, Stempel, et al. 2005, Marceau et al. 2006). Insofern ist der Autor der Meinung, dass eine Nutzenbewertung, wie vorgelegt, nicht ohne Berücksichtigung der Inhalationssysteme erfolgen kann oder im Umkehrschluss davon auszugehen ist, dass die Nutzenbewertung ausschließlich innerhalb eines Inhalationssystems gültig sein kann.

Zusammenfassend bietet der Vorbericht eine Reihe inhaltlicher, aber vor allen Dingen methodischer Mängel, die unklar lassen, wie der klinisch tätige Arzt in verantwortungsvoller Weise aus diesem Vorbericht Nutzen ziehen soll. Im Gegenteil birgt die unzureichende Berücksichtigung hinlänglich bekannter Sicherheitsmängel der unbalancierten Einzeltherapie die Gefahr, dass bei einem möglichen Verzicht auf Fixkombinationen und deren Ersatz durch eine vom Patienten und/oder Arzt dann unbalanciert modifizierte Behandlung mit den Einzelsubstanzen, die gegenwärtig keinesfalls wirtschaftlich günstiger ist, die Gefahr einer Zunahme schwerer Asthma-Exazerbation und Asthma-Todesfälle. Es wäre bedauerlich, wenn dieser Bericht dazu Vorschub leisten würde.

Prof. Dr. med. J. Christian Virchow, FRCP, FCCP, FAAAAI
Abteilung für Pneumologie
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
Universität Rostock

Referenzen:

1. Bateman ED, Jacques L, Goldfrad C, Atienza T, Mihaescu T, Duggan M. Asthma control can be maintained when fluticasone propionate/salmeterol in a single inhaler is stepped down. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117:563-70
2. Hasford J, Virchow JC. Excess mortality in patients with asthma on long-acting beta2-agonists. *Eur Respir J.* 2006; 28:900-2
3. Gillissen A, Berdel D, Buhl R, Crieie CP, Kardos P, Magnussen H, Rabe KF, Rolke M, Vogelmeier C, Worth H, Virchow JC. Beta-2-Sympathomimetika: Gefahren in der Asthmatherapie? Lehren aus der SMART1 Studie. Eine Stellungnahme der deutschen Atemwegsliga. *Dtsch Med Wochenschr.* 2007; 132:33-9
4. Marceau C, Lemiere C, Berbiche D, Perreault S, Blais L. Persistence, adherence, and effectiveness of combination therapy among adult patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118:574-81
5. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM; SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest.* 2006; 129:15-26
6. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, Weiss ST. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114:40-7
7. Stempel DA, Stoloff SW, Carranza Rosenzweig JR, Stanford RH, Ryskina KL, Legorreta AP. Adherence to asthma controller medication regimens. *Respir Med.* 2005; 99:1263-7
8. Stoloff SW, Stempel DA, Meyer J, Stanford RH, Carranza Rosenzweig JR. Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113:245-51