

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

**Dokumentation und Würdigung der
Stellungnahmen zum Berichtsplan**

Auftrag A07-01
Version 1.0
Stand: 19.11.2007

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 – Ergänzungsauftrag

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

06.03.2007

Interne Auftragsnummer:

A07-01

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

Inhaltsverzeichnis

1	Dokumentation des Stellungnahmeprozesses	1
2	Würdigung der Stellungnahmen.....	2
2.1	Fragestellung der Bewertung: Relevante Vergleichsinterventionen für die Bewertung von Bud/Form SMART	2
2.2	Symptomorientierte Dosisadaptation innerhalb der Bewertung von Bud/Form SMART.....	4
2.2.1	Relevanz der Ergebnisse der Nebenfragestellung aus A05-13	4
2.2.2	Definition und Durchführung der symptomorientierten Dosisadaptation.....	5
2.3	Vergleichbarkeit der Dosierungen.....	6
2.4	Berücksichtigung von Studien mit FCKW-haltigen Präparaten.....	6
2.5	Stellenwert und Untersuchung von Adhärenz.....	7
2.6	Berücksichtigung weiterer Zielgrößen	9
2.7	Spezifizierung und Gewichtung der Zielgrößen.....	10
2.8	Bewertung auf Basis von RCTs.....	11
2.9	Aktualisierung der Bewertungen aus A05-13.....	12
3	Literatur	13
4	Dokumentation der Stellungnahmen.....	15
4.1	Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden und weiterer externer Teilnehmer der wissenschaftlichen Erörterung.....	15
4.2	Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Vereinigungen	20
4.2.1	Asche Chiesi GmbH	
4.2.2	Astra Zeneca GmbH	
4.2.3	Deutsche Atemwegsliga e. V.	
4.2.4	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	
4.2.5	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	
4.3	Stellungnahmen von Einzelpersonen.....	50
4.3.1	Herr Dr. med. Rainer Gebhardt	
5	Wissenschaftliche Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....	53

1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses

Am 05.06.2007 wurde der vorläufige Berichtsplan „A07-01: Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale – Ergänzungsauftrag“ in der Version 0.1 vom 04.06.2007 veröffentlicht. Zu diesem Berichtsplan konnten bis zum 03.07.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 6 Stellungnahmen abgegeben.

Unklare Aspekte der Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 31.08.2007 im IQWiG diskutiert. Ein Wortprotokoll der Erörterung findet sich in Kapitel 5 des vorliegenden Dokuments.

Aufgrund der Stellungnahmen kam es zu folgenden Änderungen des (vorläufigen) Berichtsplans:

- Spezifizierung der symptomorientierten Dosisadaptation innerhalb der Bewertung von Bud/Form SMART als **kurzfristige** symptomorientierte Dosisadaptation
- Spezifizierung, dass die Vergleichbarkeit der Dosierung der zu prüfenden Intervention und der Vergleichsbehandlung auf Basis der Fachinformation der Präparate unter Berücksichtigung der Maximaldosierung und des Asthmaschweregrads geprüft wird
- Spezifizierung des Vorgehens bei der Aktualisierung der Bewertung, die im Abschlussbericht A05-13 veröffentlicht wurde

2 Würdigung der Stellungnahmen

Die einzelnen Stellungnahmen wurden hinsichtlich valider Argumente für die Änderung des Berichtsplans überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden darüber hinaus auch übergeordnete Punkte, z. B. zur allgemeinen Institutsmethodik, zur Aufgabe des Instituts, zu rechtlichen Vorgaben für das Institut usw., angesprochen. Auf diese letztgenannten Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Stellungnahmen nicht weiter eingegangen.

2.1 Fragestellung der Bewertung: Relevante Vergleichsinterventionen für die Bewertung von Bud/Form SMART

Einige Stellungnahmen beschäftigten sich mit der im Berichtsplan vorgelegten Operationalisierung der Bewertung von Budesonid/Formoterol (Bud/Form) SMART. Im Berichtsplan wurden die Testintervention für diese Bewertung (Bud/Form fix in der Erhaltungs- und Bedarfstherapie) sowie die relevanten Vergleichsinterventionen für den Vergleich zur freien Kombination von Budesonid und Formoterol (Bud+Form) und den Vergleich zu anderen Fixkombinationen aus inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und langwirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten (LABA) beschrieben. Folgende Vergleiche wurden im Berichtsplan als relevant angesehen:

- Bud/Form SMART vs. Bud+Form (mit symptomorientierter Dosisadaptation) in der Bedarfstherapie und Formoterol oder kurz wirksame Beta-2-Rezeptoragonisten (SABA) in der Bedarfstherapie
- Bud/Form SMART vs. andere ICS/LABA fix (mit symptomorientierter Dosisadaptation) in der Bedarfstherapie und Formoterol oder SABA in der Bedarfstherapie

Die Stellungnehmenden stellten infrage, dass die Betrachtung der im Berichtsplan definierten Vergleichsinterventionen ausreichend sei, und schlugen zusätzlich folgende Vergleiche vor:

1. Bud/Form SMART vs. Bud/Form mit unveränderter Tagesdosis
2. Bud/Form SMART vs. Bud/Form mit symptomangepasster Erhaltungstherapie
3. Bud/Form SMART vs. andere fixe Kombinationen mit unveränderter Tagesdosis

Darüber hinaus regte eine Stellungnahme zusätzlich folgenden Vergleich an:

4. Bud/Form SMART vs. Bud+Form mit unveränderter Tagesdosis

Die relevanten Vergleichsinterventionen für die Bewertung von Bud/Form SMART ergeben sich aus der Fragestellung des Berichts.

Grundlage für die Fragestellung der Bewertung ist das gesetzlich festgelegte Ziel des Berichts, nämlich die Abgabe einer Empfehlung, die der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen seiner Aufgabenstellung berücksichtigt (§ 139b Abs 4, SGB V). Die Aufgabe des G-BA, für die er die Bewertung der ICS/LABA-Fixkombinationen in Auftrag gegeben hat, ist insbesondere die Regelung der Erstattungsmodalitäten für diese Arzneimittel. Daraus ergibt sich als Zielsetzung des Auftrags

- der Vergleich zwischen einer ICS/LABA-Fixkombination und der freien Kombination der gleichen Wirkstoffe und
- der Vergleich verschiedener ICS/LABA-Fixkombinationen untereinander.

Die zusätzlich vorgeschlagenen Vergleiche 1 und 2 betrachten den Einsatz der Bud/Form-Fixkombination in verschiedenen Therapieregimen. Eine solche Untersuchung würde eine Aussage über den Nutzen eines Therapieregimes, nicht aber über den Nutzen der Bud/Form-Fixkombination im Vergleich zur freien Kombination von Budesonid und Formoterol oder zu anderen Fixkombinationen ermöglichen. Sie ist damit für die Entscheidungsfindung im G-BA nicht hilfreich.

Die zusätzlich vorgeschlagene Gegenüberstellung 3 ist aus wissenschaftlichen Überlegungen nicht relevant, da sie keinen fairen Vergleich der Fixkombinationen gewährleistet. Ein Vergleich einer symptomorientierten Dosisadaptation mit einer festen Dosierung (unveränderte Tagesdosis) bei gleicher Fixkombination im Rahmen einer Nebenfragestellung im Projekt A05-13 hat gezeigt, dass klinisch bedeutsame Effekte durch eine symptomorientierte Dosisanpassung zu erreichen sind [1]. Die Stellungnehmenden weisen selbst darauf hin, dass bei der Verwendung der gleichen Fixkombination durch eine symptomorientierte Dosisadaptation im Vergleich zur unveränderten Erhaltungsdosis signifikante Unterschiede z. B. bezüglich der Zielgröße Exazerbationsrate auftreten (mit Verweis auf die Studien [2,3]). Dies bedeutet, dass ein Vergleich einer festen Dosierung einer Wirkstoffkombination mit einer adjustierbaren Dosierung einer anderen Wirkstoffkombination nicht sinnvoll durchzuführen ist, da bei den Effekten nicht mehr zu trennen ist, ob sie auf das Dosierungsschema oder die Testsubstanzen zurückzuführen sind. Auch dieser Vergleich ist damit nicht auf eine Entscheidungsfindung im G-BA ausgerichtet.

Die zusätzlich vorgeschlagene Betrachtung 4 stellt aus den gleichen Gründen keinen fairen Vergleich der fixen und freien Kombination von Budesonid und Formoterol dar, erlaubt keine Trennung zwischen dem Einfluss der Art der Kombination und des Dosierungsschemas und ist deshalb ebenfalls nicht auf die Entscheidungsfindung des G-BA ausgerichtet.

Generell ist anzumerken, dass einer Entscheidung des G-BA i. d. R. der Vergleich zwischen verschiedenen Arzneimitteln zugrunde liegt und nicht der Vergleich zwischen verschiedenen Therapieregimen des gleichen Arzneimittels. Es ist möglich, dass ein Arzneimittel ein bestimmtes Therapieregime ermöglicht (wie z.B. die Bud/Form-Fixkombination das SMART-

Konzept) und dass diese Möglichkeit zu einem zusätzlichen Nutzen dieses Arzneimittels führt. Dieser zusätzliche Nutzen muss jedoch im Vergleich zu den alternativ vorhandenen Arzneimitteln gezeigt werden. Dabei ist darauf zu achten, dass der Vergleich im Rahmen der möglichen Anwendung der Vergleichsintervention fair vorgenommen wird. Da im vorliegenden Fall für die Therapiealternativen eine symptomorientierte Dosisadaptation in der Erhaltungstherapie möglich ist, ist diese zu fordern.

Eine Stellungnahme verweist im Zusammenhang mit der Auswahl der Vergleichsinterventionen auf die Arbeit von Zentner et al., die das Vorgehen bei der Bewertung von Arzneimitteln in verschiedenen Ländern gegenüberstellt [4]. Die Stellungnehmenden leiteten aus dieser Arbeit ab, dass die zu vergleichenden Interventionen in der Regel anhand der Häufigkeit der Anwendung in der zugelassenen Indikation und Dosierung oder anhand aller verfügbarer Komparatoren definiert werden.

Zentner et al. zeigen, dass es international kein einheitliches Vorgehen bei der Wahl der Vergleichsbehandlungen gibt. Mögliche Komparatoren sind z. B. die zu ersetzende Therapie (Australien, Finnland), bereits erstattungsfähige Arzneimittel (Österreich), alle erhältlichen Arzneimittel, die die gleiche zugelassene Indikation haben (Kanada), erstattungsfähige Arzneimittel mit der gleichen Indikation (Schweiz) oder Arzneimittel der gleichen therapeutischen Gruppe, die am häufigsten verordnet werden oder die auf Basis der Behandlungskosten am günstigsten sind oder die als Letzte auf die Positivliste gesetzt wurden (Frankreich) [4].

Bei der Wahl der Vergleichsinterventionen ist zunächst die Fragestellung der Bewertung zu berücksichtigen. Nach Festlegung der sich aus der Fragestellung ergebenden sinnvollen Vergleichsinterventionen kann dann festgelegt werden, welche Komparatoren unter Berücksichtigung weiterer Faktoren wie Zulassung oder Marktverfügbarkeit in die Bewertung einfließen sollen. Auf Basis der Fragestellung lässt das IQWiG alle zugelassenen und verfügbaren Arzneimittel für die Bewertung zu und wählt damit im Vergleich zu anderen Ländern einen breiten Ansatz.

Aus den oben genannten Gründen führten die Stellungnahmen zum Thema „Erweiterung der Vergleichsinterventionen“ nicht zu einer Änderung des Berichtsplans.

2.2 Symptomorientierte Dosisadaptation innerhalb der Bewertung von Bud/Form SMART

2.2.1 Relevanz der Ergebnisse der Nebenfragestellung aus A05-13

Die Notwendigkeit einer symptomorientierten Dosisadaptation in den Vergleichsgruppen der Bewertung von Bud/Form SMART wird im vorläufigen Berichtsplan mit den Ergebnissen der Nebenfragestellung aus dem Abschlussbericht A05-13 begründet. Eine der Stellungnahmen stellte die Relevanz des Ergebnisses der Nebenfragestellung in Projekt A05-13 infrage, da die

symptomorientierte Dosisanpassung in den dort betrachteten Studien in der Erhaltungstherapie vorgenommen werde und sich deshalb von der Dosisanpassung innerhalb des Bud/Form-SMART-Regimes unterscheide, in dem die Dosisanpassung in der Bedarfstherapie vorgenommen werde.

Dieser Einschätzung folgt das Institut nicht. Das Ergebnis der Nebenfragestellung in A05-13 war, dass eine symptomorientierte Dosisanpassung zu besseren Ergebnissen führte als eine feste Dosierung [1]. Dabei ist es unerheblich, ob die Dosisanpassung in der Erhaltungs- oder in der Bedarfstherapie stattfindet; wesentlich ist, mit welcher Dosierung der Patient behandelt wird. Die Ergebnisse der Nebenfragestellung aus A05-13 sind deshalb auch für die Bewertung von Bud/Form SMART relevant. Wie oben bereits erwähnt, beschreiben die Stellungnehmenden selbst, dass bei der Verwendung der gleichen Fixkombination durch eine symptomorientierte Dosisadaptation im Vergleich zur unveränderten Erhaltungsdosis signifikante Unterschiede z. B. bezüglich der Zielgröße Exazerbationsrate auftreten (mit Verweis auf die Studien [2,3]), und bestätigen damit die Ergebnisse der Nebenfragestellung aus A05-13. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer symptomorientierten Dosisanpassung in den Vergleichsgruppen der Bewertung von Bud/Form SMART.

2.2.2 Definition und Durchführung der symptomorientierten Dosisadaptation

Ein weiterer Aspekt, der im Zusammenhang mit der Bewertung der Zulassungserweiterung von Bud/Form in den Stellungnahmen diskutiert wurde, war die Frage, was genau unter der für die Vergleichsintervention geforderten symptomorientierten Dosisadaptation zu verstehen sei.

Zum einen wiesen die Stellungnehmenden darauf hin, dass jede Asthmatherapie symptomorientierte Dosisanpassungen vornimmt; so empfehlen z.B. Leitlinien bei stabilem Zustand über 3 Monate eine Verringerung der Erhaltungsdosis für ICS sowie die sofortige Erhöhung der ICS-Dosis bei unzureichender Asthmakontrolle [5,6]. Zum anderen wurde unterstrichen, dass die in den Leitlinien vorgesehenen Dosisanpassungen – insbesondere bei guter Asthmakontrolle – im Gegensatz zu Bud/Form SMART nicht tagesaktuell vorgenommen werden.

Bei der Anwendung von Bud/Form SMART ist es durch den Einsatz der Fixkombination in der Bedarfstherapie in der Tat möglich, dass die Gesamtdosis der Asthmamedikation - insbesondere auch der ICS – abhängig von der Asthmasymptomatik von Tag zu Tag schwankt. Bei diesem Therapieregime erfolgt die Anpassung der Dosis an die Symptomatik also sehr kurzfristig. Aus diesem Grund soll auch in der Vergleichsgruppe eine kurzfristige Dosisanpassung möglich sein, dies allerdings im Rahmen der zugelassenen Anwendung der Vergleichspräparate. Das bedeutet, dass sowohl für Budesonid in der freien Kombination von Bud+Form als auch für andere Fixkombinationen lediglich eine Anpassung der Erhaltungstherapie möglich ist. Nicht vorgesehen ist – wie in einer Stellungnahme zugrunde

gelegt – der Einschluss von Studien, in denen ICS außerhalb ihrer Zulassung als Bedarfsmedikation eingesetzt werden.

Die symptomorientierte Dosisadaptation kann durch den Arzt oder nach adäquater Anleitung vom Patienten vorgenommen werden. Ob die Anpassung durch den Arzt mit einer dadurch ggf. möglichen Kontrolle oder die ggf. schnellere Anpassung durch den Patienten zu besseren Ergebnissen führt, ist dabei unklar. Der Berichtsplan verlangt deshalb die symptomorientierte Dosisanpassung in der Vergleichsgruppe, schränkt den Studieneinschluss bezüglich der Durchführung der Dosisanpassung aber nicht ein.

Um die symptomorientierte Dosisanpassung innerhalb der Bewertung von Bud/Form SMART von der Dosisanpassung auf längere Sicht, wie sie in den Leitlinien zur Asthmabehandlung vorgesehen ist, abzugrenzen, wird diese Dosisanpassung im Berichtsplan als „kurzfristige symptomorientierte Dosisadaptation“ bezeichnet.

2.3 Vergleichbarkeit der Dosierungen

Im Berichtsplan wird für die Bewertung der Beclometason/Formoterol-Fixkombination verlangt, dass die zu prüfende Intervention und die Vergleichsbehandlung in vergleichbarer Dosierung eingesetzt werden. Diese Forderung bezieht sich zum einen auf die Dosis der Medikation, zum anderen auf das Dosierungsschema im Studienverlauf (unveränderte Dosierung im Verlauf der Studie bzw. definierte vergleichbare Dosistitration in beiden Gruppen bzw. symptomorientierte Dosisadaptation in beiden Gruppen). Ziel dieser Einschränkung ist die Durchführung von fairen Vergleichen.

Die Stellungnehmenden weisen bezüglich dieser Forderung darauf hin, dass die geforderte Vergleichbarkeit der Dosierung insbesondere auch bei unterschiedlicher Formulierung nachzuweisen sei.

Um das Vorgehen bei der Ermittlung der Vergleichbarkeit der Dosierung weiter zu spezifizieren, wird im Berichtsplan ergänzt, dass die Vergleichbarkeit der Dosierung innerhalb einer Studie auf Basis der Fachinformation der Präparate unter Berücksichtigung der Maximaldosierung und des Asthmaschweregrads geprüft wird.

2.4 Berücksichtigung von Studien mit FCKW-haltigen Präparaten

Eine Stellungnahme wies darauf hin, dass beim Vergleich der Fixkombination aus Beclometason und Formoterol mit der freien Kombination beider Substanzen galenische Zubereitungen von Beclometason verwendet wurden, die wegen des Verbotes von Fluorchlorkohlenwasserstoff (FCKW)-haltigen ICS-Dosieraerosolen in Deutschland nicht mehr verfügbar sind. Die Stellungnehmer regen an, auch diese Studien in die Bewertung mit aufzunehmen.

Die Bewertung des IQWiG bewegt sich im Rahmen der Zulassung. FCKW-haltige Dosieraerosole sind nicht mehr zugelassen. Die Stellungnehmer weisen selbst darauf hin, dass die aktuell zugelassenen Zubereitungen mit FCKW-freien Treibmitteln andere Eigenschaften aufweisen als die Präparate mit FCKW-haltigen Treibmitteln. Es können deshalb nur Studien mit zugelassenen, FCKW-freien Treibmitteln in die Bewertung einfließen.

2.5 Stellenwert und Untersuchung von Adhärenz

Eine Stellungnahme sieht die potenziellen Vorteile, die durch eine einfache symptomorientierte Dosisanpassung mit dem Bud/Form-SMART-Regime entstehen, im Berichtsplan nicht ausreichend berücksichtigt. Aus Sicht einer anderen Stellungnahme ist die geforderte Vergleichsbehandlung für den Vergleich von Bud/Form SMART mit der freien Kombination von Budesonid und Formoterol zu komplex und kann von den Patienten in der Praxis nur schwer umgesetzt werden. Beide Stellungnahmen sprechen damit die möglicherweise einfachere Handhabung von Bud/Form SMART im Vergleich zu anderen Therapieoptionen und einen möglicherweise daraus resultierenden Vorteil an. In anderen Stellungnahmen wird argumentiert, dass Fixkombinationen von ICS und LABA generell wegen einer besseren Adhärenz der Patienten einen Vorteil gegenüber freien Kombinationen hätten.

Im Zusammenhang mit Überlegungen zur Handhabung der Dosisanpassung wird darüber hinaus in einer Stellungnahme angeführt, dass mögliche Unterschiede in der Adhärenz zwischen Bud/Form SMART und der freien Kombination der Wirkstoffe in klinischen Studien nicht beurteilt werden könnten. Andere Stellungnahmen bezweifeln generell, dass die erhöhte Adhärenz und die daraus möglicherweise folgenden Vorteile der Fixkombinationen in randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) untersucht werden können.

Es ist möglich, dass die Anwendung von Bud/Form SMART für den Patienten einfacher ist als die symptomorientierte Dosisadaptation auf Basis der freien Kombination oder anderer Fixkombinationen. Ebenfalls möglich ist, dass eine einfachere Therapie zu erhöhter Patientenzufriedenheit oder zu besseren Ergebnissen bezüglich anderer patientenrelevanter Endpunkte führt. Diese potenziellen Vorteile der Bud/Form-SMART-Therapie sind aber nicht nur zu postulieren, sondern in Studien zu zeigen. Die im Berichtsplan vorgesehenen Studiendesigns ermöglichen die Untersuchung dieses postulierten Vorteils von Bud/Form SMART im Vergleich zur freien Kombination der gleichen Wirkstoffe bzw. im Vergleich zu anderen Fixkombinationen.

Gleichzeitig können in diesen Studien auch potenzielle Nachteile des Gebrauchs von ICS/LABA in der Bedarfstherapie innerhalb des Bud/Form-SMART-Regimes untersucht werden, sodass eine informierte Abwägung von Nutzen und Schaden von Bud/Form SMART im Vergleich zu Therapiealternativen möglich wird.

Eine detaillierte Ausführung zum Zusammenhang zwischen Adhärenz und patientenrelevanten Endpunkten sowie zur Möglichkeit, Adhärenz bzw. damit verbundene patientenrelevante Endpunkte in klinischen Studien zu messen, liegt im Kapitel „Diskussion“ des IQWiG-Abschlussberichts A05-13 vor [1]. Da von den Stellungnehmenden keine weitere auf diese Fragestellungen bezogene Evidenz vorgelegt wurde, wird diese Diskussion im vorliegenden Dokument nicht wiederholt, sondern es wird auf den Bericht A05-13 verwiesen [1].

Zwischenzeitlich ist eine Studie publiziert worden, in der die Adhärenz zu inhalativ und oral verabreichter Asthmamedikation in einem offenen randomisierten Design untersucht wurde [7]. Diese Studie ergab sehr differenzierte Ergebnisse bezüglich der Adhärenz unter inhalativer und oraler Asthmamedikation und bezüglich des Zusammenhangs zwischen Adhärenz und Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte. Diese Studie zeigt, dass die vom IQWiG vorgeschlagenen Studiendesigns möglich und praktisch durchführbar sind.

Bei der ergänzend in der Erörterung zitierten Publikation von Bangalore [8] handelt es sich um ein systematisches Review von Studien zur Adhärenz unter Fixkombinationen im Vergleich zur freien Kombination der gleichen Wirkstoffe. Die Arbeit identifizierte 9 Studien, von denen 3 randomisiert waren (2 Studien zur oralen Tuberkulosebehandlung, 1 zur oralen Behandlung von HIV). Die Meta-Analyse der randomisierten Studien zeigte bezüglich der Adhärenz keinen statistisch signifikanten Vorteil der Fixkombinationen. Bei Betrachtung der Einzelstudien waren die Ergebnisse bezüglich des Zusammenhangs zwischen Adhärenz und Wirksamkeit der Behandlung heterogen. Eine Studie zeigte bei nicht statistisch signifikant unterschiedlicher Adhärenz eine statistisch signifikant unterschiedliche Wirksamkeit der fixen und freien Kombination, eine weitere Studie ergab nicht signifikante Unterschiede von Adhärenz und Wirksamkeit und die dritte Studie ergab eine statistisch signifikant unterschiedliche Adhärenz ohne statistisch signifikant unterschiedliche Wirksamkeit. Die Arbeit zeigt damit, dass es keinen starken, konsistenten und gleichgerichteten Zusammenhang zwischen der Adhärenz und Wirksamkeit einer Behandlung gibt. Bei den nichtrandomisierten Studien handelte es sich um retrospektive Analysen von Verordnungsdaten von Patienten mit Bluthochdruck oder Diabetes. Diese Studien zeigten eine statistisch signifikant höhere Adhärenz unter der Fixkombination im Vergleich zur freien Kombination der Wirkstoffe. Unklar bleibt, ob die fehlende Randomisierung zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt hat. Daten zur Wirksamkeit der Behandlung oder zu patientenrelevanten Endpunkten liegen aus diesen Studien nicht vor.

Ein Vergleich der Adhärenz in den RCTs und den retrospektiven Beobachtungsstudien zum Zeitpunkt 6 Monate (nur dieser Zeitpunkt lag für beide Studientypen vor) zeigte für die RCTs eine Adhärenz von 67 % bis 87 %, in den Beobachtungsstudien von 54 % bis 87 % (bei unterschiedlicher Indikation und unterschiedlicher Definition von Adhärenz) [8]. Wie schon im Bericht zu A05-13 ausgeführt, kann aus den teilweise hohen Werten zur Adhärenz in RCTs nicht abgeleitet werden, dass dieses Design grundsätzlich ungeeignet ist für die

Analyse der Adhärenz. Zur Untersuchung der Adhärenz in RCTs müssen vielmehr auf die Fragestellung ausgerichtete Studienbedingungen geschaffen werden [1].

2.6 Berücksichtigung weiterer Zielgrößen

Von den Stellungnehmenden wurde die Berücksichtigung weiterer Zielgrößen vorgeschlagen.

In einer Stellungnahme wurde die Berücksichtigung der morgendlichen Serumkortisolspiegel zur Beurteilung der Funktionsachse Hypothalamus–Hypophyse–Nebennierenrinde und als Surrogatparameter für die Langzeitverträglichkeit empfohlen. Von den Stellungnehmenden wurde jedoch keine Evidenz für einen plausiblen, starken, konsistenten, gleichgerichteten Zusammenhang zwischen der Änderung des Surrogats Serum-Cortisolspiegel und einem patientenrelevanten Endpunkt vorgelegt. Die Validität des Surrogats Serumkortisolspiegels ist damit nicht nachgewiesen. Aus diesem Grund wird der Serumkortisolspiegel in der Bewertung nicht berücksichtigt.

In einer anderen Stellungnahme wurde empfohlen, die mittlere Tagesdosis der ICS als weitere Zielgröße zu betrachten. Als Begründung wurde angegeben, dass gemäß Leitlinien die Behandlung der Patienten mit der niedrigsten effektiven ICS-Dosis erfolgen soll. Ziel dieser Leitlinienempfehlung ist, potenzielle ICS-Nebenwirkungen gering zu halten [5,6].

Die zur Asthmakontrolle notwendige ICS-Dosis selbst ist allerdings kein patientenrelevanter Endpunkt. Sie kann vielmehr ein Surrogat für die Wirksamkeit eines ICS oder aber für potenzielle unerwünschte Wirkungen des inhalierten Kortikosteroids sein. Da ein Vorteil für den Patienten erst entsteht, wenn die Absenkung der ICS-Dosis zu einer Verringerung von ICS-Nebenwirkungen führt, wird die ICS-Dosis in der folgenden Diskussion als potenzielles Surrogat für eine Sicherheitsfragestellung eingesetzt, so dass die Frage zu klären ist, ob und wann eine Verringerung der ICS-Dosis zu einer Verringerung unerwünschter ICS-Wirkungen führt.

Für die Bewertung der Relevanz des Surrogats „ICS-Einsparung“ ergibt sich damit die Frage nach der generellen Dosisabhängigkeit der ICS-Nebenwirkungen. Orale Nebenwirkungen (z. B. Heiserkeit oder Candida-Infektionen) traten unter hohen Fluticasondosen häufiger auf als unter niedrigeren Dosierungen [9,10]. Für Budesonid ist dieser Zusammenhang nicht eindeutig belegt [11]. Die Dosisabhängigkeit der adrenalen Suppression als systemischer Nebenwirkung war bei Fluticason stärker ausgeprägt als bei Beclomethason, Budesonid oder Triamcinolon (Regressionsanalyse der Daten aus einer systematischen Übersicht [12]). Inwieweit die relativ flache Dosis-Wirkungs-Kurve für Beclomethason, Budesonid und Triamcinolon im therapeutisch genutzten Bereich zu relevanten dosisabhängigen Auswirkungen der adrenalen Suppression führt, bleibt unklar. Systematische Übersichten, die den Vergleich verschiedener ICS-Dosierungen untereinander oder mit Placebo zusammenfassen, kamen bezüglich statistisch signifikanter Effekte der ICS auf den Kortisolspiegel zu uneinheitlichen Ergebnissen [9,10,13,14]. Die Abnahme der

Knochendichte unter ICS wurde in einer Meta-Analyse von RCTs gezeigt [15]. Die Auswirkungen dieser Effekte auf das Frakturrisiko sind nicht abschließend geklärt. Fall-Kontroll-Studien zeigen einen dosisabhängigen Anstieg von Frakturen [16,17]; diese Beobachtung wurde allerdings bisher nicht durch randomisierte Studien verifiziert [15,18].

Insgesamt wird aus den Ergebnissen zur Dosisabhängigkeit von ICS-Nebenwirkungen zwar die Empfehlung abgeleitet, die ICS-Dauertherapie des Asthmas mit möglichst niedrigen Dosierungen durchzuführen. Es ist jedoch unklar, welche ICS-Einsparungen zu einer Abnahme von unerwünschten ICS-Wirkungen führen. Als Surrogat für den Vergleich zweier ICS-Therapieoptionen scheint die zur Asthmakontrolle notwendige ICS-Dosis deshalb nicht geeignet.

Weiterhin wurde in einer Stellungnahme darauf hingewiesen, die Einnahme oraler Steroide im Exazerbationsmanagement zu betrachten. Gemäß Berichtsplan gehören Exazerbationen zu den patientenrelevanten Endpunkten. In diesem Zusammenhang wird auch der Einsatz oraler Steroide als Definition für das Auftreten einer Exazerbation berücksichtigt.

2.7 Spezifizierung und Gewichtung der Zielgrößen

In einer Stellungnahme wurde angeregt, die Zielgrößen stärker zu spezifizieren; als Beispiel wurde die Asthmasymptomatik genannt.

Im Berichtsplan wird festgehalten, dass Zielgrößen betrachtet werden, die die Beurteilung definierter patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen. Eines dieser Therapieziele ist z. B. die Kontrolle der Asthmasymptomatik. Der Einfluss einer Therapie auf die Asthmasymptomatik wird in den verschiedenen Studien auf unterschiedliche Weise gemessen und ausgewertet. Es kommen verschiedene Symptomskalen zum Einsatz, die z. B. über Mittelwertsverläufe von Scores, Responder-Analysen mit den unterschiedlichsten Response-Kriterien oder das Ausmaß an symptomfreien Tagen und/oder Nächten ausgewertet werden. Darüber hinaus wird in einigen Studien eine spezifische Symptomatik wie z. B. nächtliches Erwachen erhoben [1,19]. Welche Art der Erhebung und Auswertung in den durch die Recherche identifizierten Studien zum Einsatz kommt, ist zum Zeitpunkt der Erstellung des Berichtsplans nicht abzusehen. Aus diesem Grund ist es nicht sinnvoll und nicht möglich, im Berichtsplan eine exakte Spezifizierung der Zielgrößen vorzunehmen. Vielmehr müssen die nach der Recherche zur Verfügung stehenden Daten dahin gehend überprüft werden, ob sie eine valide Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte ermöglichen. Dieser Schritt erfolgt bei der Erstellung des Vorberichts und wird mit dem Vorbericht zur Stellungnahme freigegeben. Dadurch ist es den Stellungnahmeberechtigten möglich, die Spezifizierung und die Gewichtung der patientenrelevanten Endpunkte zu prüfen und zu kommentieren.

2.8 Bewertung auf Basis von RCTs

In einigen Stellungnahmen wurde der ausschließliche Einschluss von randomisierten kontrollierten Studien in die Bewertung hinterfragt. Es ist unbestritten und internationaler Konsens, dass randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) für die Nutzenbewertung einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse liefern. Durch die Randomisierung soll eine Gleichverteilung möglicher Risikofaktoren auf beide Gruppen gewährleistet werden, sodass, sofern in diesen Studien Unterschiede zwischen zwei Therapieoptionen beobachtet werden, diese nicht den Risikofaktoren, sondern in der Regel der entsprechenden Therapieoption zugeordnet werden können. Dieser internationale Standard spiegelt sich auch in verschiedenen Evidenzhierarchien wider, in denen i. d. R. RCTs bzw. systematische Übersichten von RCTs für die Bewertung einer medizinischen Intervention mit dem höchsten Evidenzgrad versehen werden. Für die Frage, ob und wann auch andere Studien als RCTs für die Nutzenbewertung einer medizinischen Intervention herangezogen werden, gibt es hingegen keinen internationalen Standard. Als internationaler Standard kann aber angesehen werden, dass der Einschluss von anderen Studien als RCTs fragestellungsbezogen entschieden und begründet wird. In einer Übersicht über Kriterien, die in für das NICE-Institut erstellten HTA-Berichten angewandt wurden, zeigt sich dies deutlich [20]. In der überwiegenden Zahl der Fälle wurden bei der Nutzenbewertung von Arzneimitteln ausschließlich RCTs berücksichtigt, in besonderen Situationen (z.B. Third-Line-Therapie bei refraktärem Non-Hodgkin-Lymphom) wurden auch andere Studienarten einbezogen. Die ausschließliche Einbeziehung von RCTs beschränkte sich dabei nicht nur auf „Effektivitätseindpunkte“, sondern galt auch für die Bewertung der Arzneimittelsicherheit und sonstige Aspekte des Patientennutzens [20].

Eine der Stellungnehmenden verwies insbesondere für die Bewertung der ICS/LABA-Fixkombinationen im Vergleich zur freien Kombination der Wirkstoffe auf ihre Stellungnahme zum Vorbericht A05-13, in der sie die Berücksichtigung von Beobachtungsstudien vorgeschlagen hatte. Nach Meinung der Stellungnehmenden waren diese Studien geeignet, die Adhärenz der Patienten und die aus einer verbesserten Adhärenz folgenden Verbesserungen bezüglich patientenrelevanter Endpunkte zu untersuchen.

Im Abschlussbericht zu A05-13 [1] wurden die in den Stellungnahmen zum Vorbericht vorgelegten Beobachtungsstudien gewürdigt und diskutiert (Kapitel 6 des Berichts). Die Kritikpunkte an den Studien wurden im Bericht dargestellt (Anhang G des Berichts). Die Studien wurden wegen der durch das Studiendesign bedingten mangelnden Ergebnissicherheit nicht in die Bewertung mit eingeschlossen. Die Kritik an den Studien wurde in der Stellungnahme zum Berichtsplan jedoch nicht aufgegriffen und entkräftet. Es wurde auch keine neue Evidenz, die die Ergebnissicherheit der Studien stützen könnte, vorgelegt. Damit gibt es aus den Stellungnahmen keinen Nachweis dafür, dass es notwendig und gerechtfertigt ist, Beobachtungsstudien in die Bewertung mit einzuschließen.

Zusammenfassend erscheint bei dem vorliegenden Thema, der Evaluation von Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen bei einer häufig vorkommenden chronischen Erkrankung hinsichtlich der im Berichtsplan dargestellten patientenrelevanten Zielgrößen, die Durchführung von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar, und es liegen keine besonderen inhaltlichen Gesichtspunkte vor, die ein Ausweichen auf Studien höherer Ergebnisunsicherheit rechtfertigen. Insofern ergibt sich bezüglich der ausschließlichen Einbeziehung randomisierter kontrollierter Studien auch aus der zum Berichtsplan durchgeführten Anhörung kein Änderungsbedarf.

2.9 Aktualisierung der Bewertungen aus A05-13

Mit der Bearbeitung des Projekts A07-01 wird die abgeschlossene Bewertung aus A05-13 aktualisiert. Von den Stellungnehmenden wurde angemerkt, dass aus dem Berichtsplan zu A07-01 unklar bleibe, wie diese Aktualisierung vorgenommen werde. Das Vorgehen bei der Aktualisierung der Bewertung aus A05-13 wird deshalb im Berichtsplan zu A07-01 weiter spezifiziert.

3 Literatur

1. 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: Auftrag A05-13. Abschlussbericht Version 1.0. Köln: IQWiG; 2007.
2. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martinez-Jimenez NE, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract* 2007; 61(5): 725-736.
3. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005; 26(5): 819-828.
4. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Methoden zur vergleichenden Bewertung pharmazeutischer Produkte: Eine internationale Bestandsaufnahme zur Arzneimittelevaluation. Köln: DIMDI; 2005.
5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Hamilton: GINA; 2006.
6. Bundesärztekammer. Nationale Versorgungs-Leitlinie Asthma: Klinisch relevante Auszüge aus der Kurzfassung. *Dtsch Arztebl* 2005; 102(40): A2734-A2739.
7. Rand C, Bilderback A, Schiller K, Edelman JM, Hustad CM, Zeiger RS, et al. Adherence with montelukast or fluticasone in a long-term clinical trial: results from the mild asthma montelukast versus inhaled corticosteroid trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(4): 916-923.
8. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120(8): 713-719.
9. Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, Jones PW, Cates C. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children (2005). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005(Issue 4).
10. Adams NP, Bestall JC, Jones PW, Lasserson TJ, Griffiths B, Cates C. Inhaled fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children (2005). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005(Issue 3).
11. Adams N, Bestall J, Jones PW. Budesonide for chronic asthma in children and adults (1999). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001(Issue 4).
12. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 941-955.
13. Adams N, Bestall J, Jones PW. Budesonide at different doses for chronic asthma (1999). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001(Issue 4).

14. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Beclomethasone versus placebo for chronic asthma (1999). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005(Issue 1).
15. Richy F, Bousquet J, Ehrlich GE, Meunier PJ, Israel E, Morii H, et al. Inhaled corticosteroids effects on bone in asthmatic and COPD patients: a quantitative systematic review. Osteoporos Int 2003; 14: 179-190.
16. Lee TA, Weiss KB. Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 855-859.
17. Hubbard RB, Smith CJ, Smeeth L, Harrison TW, Tattersfield AE. Inhaled corticosteroids and hip fracture: a population-based case-control study. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1563-1566.
18. Jones A, Fay JK, Burr M, Stone M, Hood K, Roberts G. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease (2001). Cochrane Database of Systematic Reviews 2002(Issue 1).
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Asthma bronchiale: Auftrag A05-14. Abschlussbericht Version 1.0. Köln: IQWiG; 2006.
20. Royle P, Waugh N. Literature searching for clinical and cost-effectiveness studies used in health technology assessment reports carried out for the National Institute for Clinical Excellence appraisal system. Health Technol Assess 2003; 7(34): 1-51.

4 Dokumentation der Stellungnahmen

4.1 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden und weiterer externer Teilnehmer der wissenschaftlichen Erörterung

Im Folgenden sind potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden und weiterer externer Teilnehmer der wissenschaftlichen Erörterung zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen an Hand 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.

Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Organisationen

Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Asche Chiesi GmbH	Dr. Detlef Nachtigall	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
	Thomas Gauch	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
AstraZeneca	Dr. Ganina Meier-Abdi	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Mark Fladrich	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Dr. Dirk Holler	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Dr. Kai Richter	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Prof. Dr. Michael Höcker	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Henning Anders	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Deutsche Atemwegsliga e.V.	Dr. Peter Kardos	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein
GSK	Dr. Dr. Norbert Banik	ja	ja	nein	nein	ja	ja	ja	nein
	Dr. Marion Trautmann	ja	ja	nein	nein	nein	ja	ja	nein
	Uwe Lützelberger	ja	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein
VFA	Dr. Tatjana Heinen-Kammerer	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Dr. Steffen Wahler	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein

Stellungnahmen von Einzelpersonen

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Dr. Rainer Gebhardt	Darlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor							

Weitere externe Teilnehmer der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Prof. Dr. Torsten Schäfer	nein	nein	ja	nein	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?

4.1 Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Vereinigungen

4.1.1 Asche Chiesi GmbH

Autoren:

Dr. med. Detlef Nachtigall

Thomas Gauch

Adresse:

Asche Chiesi GmbH

Gasstr. 6

22761 Hamburg

**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 - Ergänzungsauftrag. Berichtsplan A07-01 (vorläufige Version 0.1)
Köln: IQWiG; 2007**

Stellungnahme zum Berichtsplan A0701 (vorläufige Version)

2. Juli 2007

**Anmerkung zum Punkt 4.1.2. Intervention und Vergleichsbehandlung
Bewertung der Beclometason/Formoterol Fixkombination**

Die Fixkombination Beclometason/Formoterol enthält als Treibgas Norfluran (HFA 134a). Die Verwendung von Norfluran in Verbindung mit der Modulite®-Technologie hat das Teilchenspektrum des Sprühstoßes im Vergleich zur Verwendung von FCKW-Beclometason deutlich verändert. Aufgrund des extrafeinen Teilchenspektrums der neuen Fixkombination Beclometason/Formoterol ist eine Dosisreduktion von Beclometason in Vergleichsstudien mit FCKW-Beclometason bei gleicher Wirksamkeit möglich geworden. Um insbesondere die Vergleichsstudien mit FCKW-Beclometason nicht von vornherein aus der Analyse auszuschließen, wäre folgende Ergänzung des Textes notwendig:

"...Dabei müssen die Einzelkomponenten in einer der Fixkombination vergleichbaren Dosierung bzw. bei veränderter Galenik mindestens in einer klinisch belegten äquivalenten Dosierung (unveränderbare Dosierung im Verlauf der Studie oder definierte vergleichbare Dosistitration in beiden Gruppen) eingesetzt werden bzw. es muss in beiden Gruppen eine z. B. symptomorientierte Dosisadaptation möglich sein."

Des Weiteren wird unter dem Punkt 4.1.2. die Aussage getroffen, dass die verwendeten Substanzen in Deutschland zugelassen und verfügbar sein müssen. Aufgrund des Verbotes von FCKW-haltigen Kortikosteroid-Dosieraerosolen sind eine Reihe von galenischen Zubereitungen von Beclometason, die in Vergleichsstudien eingesetzt wurden, nicht mehr in Deutschland verfügbar. Um diese Daten trotzdem berücksichtigen zu können, wäre folgende Ergänzung im Text notwendig:

"...Außerdem müssen die verwendeten Substanzen in Deutschland zugelassen und verfügbar (bzw. vor dem Verbot FCKW-haltiger Kortikosteroid-Dosieraerosole im Januar 2003 zugelassen und verfügbar gewesen sein)."

Anmerkung zum Punkt 4.1.3. Zielgrößen

- Berücksichtigung der morgendlichen Serum-Cortisolspiegel zur Beurteilung der Funktionsachse Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde und als Surrogatparameter für die Langzeitverträglichkeit

Die Beeinflussung der Nebennierenrindenfunktion durch inhalative Kortikosteroide zählt zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen, deren Auswirkungen im Zeitrahmen üblicher klinischer Studien durch Endpunkte nicht erfasst werden. Als Surrogatparameter (1) für mögliche langfristige Nebenwirkungen gilt die Veränderung des morgendlichen Serum-Cortisolspiegels (2). Da es sich bei der Therapie des Asthma bronchiale in der Regel um

eine Langzeittherapie handelt, kann eine Abnahme des Serum-Cortisolspiegels langfristig als relevant für die Verträglichkeit angesehen werden (2). Signifikante Differenzen zwischen zwei Behandlungsregimen in Bezug auf den morgendlichen Cortisolspiegel können langfristig einen wesentlichen Einfluss auf die Arzneimittelsicherheit haben, ohne dass der Cortisolspiegel im Studienverlauf zwingend den Bereich der Normalwerte verlassen haben muss, bzw. ohne dass ein unerwünschtes Ereignis im Studienverlauf generiert wurde. Zur Beurteilung der Nutzen-Schaden-Abwägung der jeweiligen Intervention wäre die Berücksichtigung des Surrogatparameter morgendlicher Serum-Cortisolspiegel bei den Zielgrößen hilfreich.

Literatur

- (1) Manns B, Owen WF, Winkelmayr WC, Devereaux PJ, Tonelli M. Surrogate markers in clinical studies: problems solved or created? *Am J Kidney Dis.* 2006 Jul;48(1):159-66.
- (2) Derendorf H, Hochhaus G. What is the best marker for inhaled corticosteroid safety? *Allergy Asthma Proc.* 2005 Mar-Apr;26(2):89-93.

4.1.2 Astra Zeneca GmbH

Autoren:

Max Fladrich

Henning Anders

Prof. Dr. Michael Höcker

Dr. Kai Richter

Dr. Dirk Holler

Adresse:

AstraZeneca GmbH

Tinsdaler Weg 183

22880 Wedel

Schriftliche Stellungnahme zum Berichtsplan A07-01:

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

AstraZeneca GmbH, 03.07.2007

1 Anmerkungen zur im Berichtsplan (vorläufige Version) dargestellten projektspezifischen Methodik

1.1 Die Fragestellung des Ergänzungsauftrags A07-01 muss erweitert werden

Der Bewertungsauftrag des G-BA fokussiert auf die Nutzenbewertung der verfügbaren Therapieoptionen für die Behandlung des Asthma bronchiale. Das IQWiG hat den Auftrag am 22.02.2005 mit der Definition des Bewertungsauftrags A05-13 konkretisiert. Der vorliegende Berichtsplan A07-01 soll als Ergänzung des Auftrags A05-13 verstanden werden, da relevante Zulassungen und Zulassungserweiterungen im Bewertungszeitraum erfolgt sind.

Das laufende Stellungnahmeverfahren soll sicherstellen, dass externe Expertise in den Bewertungsprozess einfließt. Um beurteilen zu können, ob die Fragestellung gemäß Auftrag des G-BA definiert wurde und um Missverständnisse zu vermeiden, ist die Veröffentlichung des Auftragstextes erforderlich. Die aktuelle Formulierung der Fragestellung ist nur sehr eingeschränkt für die Bewertung der Fixkombinationen verwendbar. Die Definition der praxisrelevanten Fragestellung ist jedoch von zentraler Bedeutung für das Ergebnis und die spätere Verwendbarkeit einer Nutzenbewertung.

Die im vorliegenden Entwurf des Berichtsplans definierten Fragestellungen für den Auftrag A07-01 müssen erweitert werden und sich an den verfügbaren, zugelassenen und praxisrelevanten Therapieoptionen orientieren.

Im vorliegenden Berichtsplan ist - in Analogie zur Bewertung A05-13 - ausschließlich der Vergleich der fixen gegenüber der freien Kombination sowie der Vergleich der Fixkombinationen untereinander vorgesehen. In der Stellungnahme zum Vorbericht A05-13 hat AstraZeneca bereits darauf hingewiesen, dass diese Art der Bewertung nicht dem Auftrag des G-BA entsprechen kann, da keine sachdienlichen Informationen für gesundheitspolitische Entscheidungen und die therapierenden Ärzte generiert werden. Relevante Vergleichsinterventionen definieren sich somit durch die Berücksichtigung der folgenden Aspekte:

a. Methodisches Vorgehen bei der Auswahl der relevanten Vergleichsoptionen

International werden die zu vergleichenden Interventionen in der Regel anhand der Häufigkeit der Anwendung in der zugelassenen Indikation und Dosierung oder anhand aller verfügbarer Komparatoren definiert (Zentner 2005, S. 76 ff.). Die Einschränkung auf konstruierte Vergleichsinterventionen auf Basis theoretischer Überlegungen ist unüblich.

Im aktuell gültigen Methodenpapier des Instituts (IQWiG 2006, S. 58) wird ausgeführt, dass der Versorgungsstandard in der Praxis als relevante Vergleichsintervention zu wählen ist.

Um relevante Informationen aus einer Nutzenbewertung ziehen zu können, ist eine umfassende Bewertung auf Basis der geltenden Zulassung und der im Versorgungsalltag eingesetzten Therapieoptionen erforderlich. Nach international üblichem Standard ist die Auswahl der relevanten Vergleichsinterventionen im Berichtsplan A07-01 zu erweitern.

b. Die Verfügbarkeit einer Vergleichsintervention resultiert aus der Zulassung

Eine Vielzahl verschiedener Wirkstoffe in verschiedenen Inhalationsgeräten stehen für die Dauer- bzw. die Bedarfstherapie des Asthma bronchiale zur Verfügung. Eine Übersicht ausgewählter Wirkstoffe unter Berücksichtigung der Tagesdosierung und der maximalen Tagesdosen in Anlehnung an die Leitlinie zur Diagnostik und Therapie bei Asthma (Buhl 2006) ist in Anhang 1 dargestellt.

Die Zulassung der Fixkombination Budesonid/Formoterol (Symbicort Turbohaler 80/4,5 und Symbicort Turbohaler 160/4,5 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation) wurde im Oktober 2006 um das Dosierungskonzept der Erhaltungs- und Bedarfstherapie (im folgenden Symbicort SMART[®] genannt) bei Erwachsenen im Rahmen eines europäischen Verfahrens erweitert. Im Rahmen des Symbicort SMART[®]-Konzeptes beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis zwei Inhalationen pro Tag (160/4,5: für einige Patienten kann eine Erhaltungsdosis von zwei Inhalationen zweimal täglich geeignet sein). Die Tagesgesamtdosis kann auf bis zu maximal 12 Inhalationen für einen begrenzten Zeitraum erhöht werden. Es gibt zwei unterschiedliche Konzepte der symptomorientierten Dosisanpassung, die sich in relevanten Punkten unterscheiden.

Folgende Therapieschemata müssen differenziert werden – zum einen das Therapiekonzept der Anpassung der Erhaltungstherapie (zum Beispiel Adjustable Maintenance Dosing (AMD)-Konzept) und zum anderen das Symbicort SMART®-Konzept mit einer Dosisanpassung im Rahmen der Bedarfstherapie.

- Beim Konzept der Anpassung der Erhaltungstherapie erfolgt die Dosisanpassung auf direkte Anweisung des Arztes oder nach einem genauen, vom Arzt festgelegten Dosisanpassungsplan (vgl. auch Buhl 2006). Das AMD-Konzept ist insbesondere dadurch charakterisiert, dass die fixe Kombination Inhaled Corticosteroid (ICS)/Long acting Betaagonist (LABA) nach einem symptomorientierten Dosierungsplan angewendet 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 einer separaten Notfall-/Bedarfsmedikation ist gestattet und angezeigt. Die Dosisanpassung ist für den Patienten nicht einfach und eigenständig durchzuführen. Es handelt sich demnach nicht um eine Bedarfstherapie mit ICS/LABA.
- Das Symbicort SMART®-Konzept ist dadurch charakterisiert, dass die fixe Kombination Budesonid/Formoterol in einer niedrigen Dosierung als Erhaltungstherapie angewendet wird, die Patienten aber symptomorientiert bei Bedarf weitere Hübe der fixen Kombination inhalieren – anstatt des Gebrauchs von anderer Bedarfsmedikation bzw. rasch wirksamer Bronchodilatoren. Dadurch kann der Patient eine tagesaktuelle Anpassung sowohl der Dosis des langwirksamen Betaagonisten als auch der Dosis des inhalativen Steroids vornehmen. Im Vergleich zu einer unveränderten Erhaltungsdosis mit Bud/Form und der Verwendung eines SABAs oder LABAs als Bedarfsmedikation stellt somit die bedarfsweise Anwendung einer Fixkombination ein grundsätzlich neues therapeutisches Vorgehen zur Behandlung des Asthma bronchiale dar. Die relevanten Studien zeigen im Vergleich zu einer unveränderten Erhaltungstherapie signifikante Unterschiede in den Zielgrößen Exazerbationsrate, dem Verbrauch von Bedarfsmedikation und von ICS/Oral Corticosteroid (OCS) (Vogelmeier 2005, Kuna 2007). Die Therapie des Asthma mit fixen Kombinationen zur Erhaltens- und Bedarfstherapie wurde bereits in die aktuell gültigen GINA Guidelines übernommen (GINA 2006). Das Therapiekonzept Symbicort SMART® stellt eine Weiterentwicklung des AMD-Konzeptes und damit ein komplett neues Therapieregime dar. Das Dosierungsschema Symbicort SMART® ist nicht nur eine Vereinfachung der Therapie aufgrund der Tatsache, dass nur ein Inhaler für die Erhaltens- und Bedarfstherapie verwendet wird, sondern es erfolgt eine unmittelbare und (bei Symptomen) eigenständige Anpassung der Dosis des inhalativen Steroids zur Kontrolle der Inflammation bei Asthma. Dies ist entscheidend für die klinischen Ergebnisse der Symbicort SMART® Studien. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass weder die anderen verfügbaren Fixkombinationen, noch die Steroide in der Monotherapie derzeit eine Zulassung für die Anwendung im Bedarfsfall haben.

c. Die Versorgungsziele und der Versorgungsstandard für die Behandlung des Asthma bronchiale werden in den Leitlinien der Fachgesellschaften dargestellt.

“Wesentliche Elemente einer Langzeittherapie sind daher die Verlaufsbeurteilung der Behandlung, die insbesondere die Beeinflussung der Symptome und die Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfungen einbezieht, und die entsprechende Anpassung der Behandlung im Verlauf der Behandlung. [...] Ziel ist es eine bestmögliche Asthma-Kontrolle mit so wenig Medikation als möglich zu erreichen und dauerhaft zu erhalten.“ (Buhl 2006, Deutsche Asthmaleitlinie, S. 155 und ÄZQ 2005).

Die in den Leitlinien angesprochene Anpassung der Therapie erfolgt in der Regel durch den Haus- oder Lungenfacharzt nach Beurteilung der Symptomatik und Lungenfunktionsprüfung. Bei einer Neueinstellung der Therapie kann der Abstand zwischen den Arztvisiten auch kürzer sein (z.B. 2-4 Wochen). Danach werden Patienten aber über Monate mit unveränderten Erhaltungsdosen von ICS oder LABA behandelt.

„Bei über einen längeren Zeitraum stabiler Erkrankung und guter Asthma-Kontrolle kann die Therapie stufenweise reduziert werden (ICS \geq 3 Monate) falls dann keine Verschlechterung der Asthmakontrolle eintritt“ (Buhl 2006, Asthmaleitlinie, S. 156). Das heißt, dass im heutigen Praxisalltag keine tagesaktuelle Anpassung der Steroidtherapie zur Behandlung des Asthma bronchiale erfolgt. Auch die jeweilige Anpassung der Erhaltungsdosis (zum Beispiel nach dem AMD-Konzept), d.h. zweiwöchentlich oder nach vorgegebenem Visitschema in einer Studie, entspricht nicht unbedingt dem Versorgungsstandard.

Hieraus ist zu folgern, dass ein relevanter Vergleichsarm zur Nutzenbewertung des Symbicort SMART® Konzepts zunächst aus einer unveränderten Tagesdosierung mit einer fixen Kombination bestehen muss.

d. Folgende Fragestellungen müssen unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus beachtet werden

Die Fragestellung fixe vs. freie Kombination ist für die durch den G-BA beauftragte Nutzenbewertung der Zulassungserweiterung Symbicort SMART® irrelevant. Entscheidend ist die vom Patienten selbst durchgeführte bedarfsweise Anpassung der Steroid- und Formoteroldosis. Um einen klinischen Effekt (z.B. auf die Exazerbationsrate) dieses Therapieschemas zeigen zu können, ist es unbedingt erforderlich zunächst die Tagesdosis des inhalativen Steroids unverändert zu lassen (unter Verwendung des gleichen Inhalers und der gleichen Wirkstoffe). Nur so kann ein Effekt der Erhaltens- und Bedarfstherapie mit einer fixen Kombination, im Vergleich zu einer üblichen Standardtherapie mit unveränderter Dosis nachgewiesen werden. Dabei ist von den drei Variablen – Inhalersystem, Wirkstoffe, Dosierungsschema – zunächst nur der Parameter

„Dosierungsschema“ in den Studienarmen zu vergleichen. Das Inhalersystem und die Wirkstoffe müssen unverändert bleiben. In einem weiteren Schritt können auch mehrere Parameter verändert werden, z.B. Dosierungsschema und Inhaler. Entscheidend ist dabei die Beachtung des Zulassungsstatus und die Praxisrelevanz der verglichenen Therapieoptionen. Daraus ergibt sich, dass zur umfassenden Bewertung der Zulassungserweiterung grundsätzlich folgende Vergleichsinterventionen betrachtet werden müssen:

- o Symbicort SMART[®] vs. Symbicort mit unveränderter Tagesdosis
- o Symbicort SMART[®] vs. Symbicort mit symptomangepasster Erhaltungstherapie
- o Symbicort SMART[®] vs. andere fixe Kombinationen mit unveränderter Tagesdosis
- o Symbicort SMART[®] vs. andere fixe Kombinationen mit symptomangepasster Erhaltungstherapie

Der im Berichtsplan vorgeschlagene Vergleich von Symbicort SMART[®] gegen Budesonid und Formoterol als freie Kombination in einem symptomadaptierten Dosierungsschema plus Formoterol oder SABA als Bedarfsmedikation ist kein relevanter Vergleichsarm, da die Praxisrelevanz nicht gegeben ist. Es ist davon auszugehen, dass eine komplexe Kombination mit drei Inhalern und drei Dosierungsschemata vom Patienten aus Compliancegründen nicht adäquat umgesetzt werden kann. 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 Bevorzugung einfacher Therapieregime mit nur einem Inhaler wird durch Studien an Asthmakranken 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.

Der Schluss, dass aufgrund des Nachweises eines Vorteiles der symptomorientierten Dosierung aus dem Auftrag A05/13 in der Vergleichsgruppe ebenfalls eine symptomorientierte Dosisanpassung möglich sein muss, ist wissenschaftlich nicht nachvollziehbar. Die Bewertung der Nebenfragestellung des Auftrages A05/13 bezieht sich ausschließlich auf die Dosierung nach symptomorientierter Erhaltungstherapie. Diese unterscheidet sich grundsätzlich von der symptomorientierten Dosisanpassung bei Symbicort SMART[®].

Aufgrund der dargelegten Argumente und insbesondere der unterschiedlichen Zulassungssituation ist die Definition der Fragestellung zu überarbeiten.

1.2 Die Festlegung eines - nach IQWiG wünschenswerten - Studiendesigns im Berichtsplan beschränkt die bewertungsrelevante Datenbasis

Die Definition eines ausschließlich relevanten Studiendesigns im Berichtsplan beschränkt die entscheidungsrelevante Datenbasis unnötig und widerspricht damit dem Prinzip einer Entscheidungsfindung unter Verwendung der bestverfügbaren Evidenz.

Die vielfältigen Möglichkeiten der klinischen Forschung und der Versorgungsforschung machen einen breiten Bewertungsansatz möglich, der durch die eng gefassten IQWiG-Kriterien keine adäquate Berücksichtigung findet. Die Durchführung von bewertungsrelevanten Studien macht die Definition des Designs (z.B. Festlegung der Vergleichssubstanzen, Zielgrößen) aus einer Vielzahl von Möglichkeiten weit vor der Nutzenbewertung notwendig. Eine Übereinstimmung mit den momentan gewählten, eng gefassten IQWiG-Kriterien wäre demnach eher unwahrscheinlich. Die Kriterien für die Durchführung einer Nutzenbewertung müssen deshalb ausreichend breit gewählt werden, um sämtliche vorliegende Evidenz nutzen zu können. Ein völliger Verzicht auf die vorliegende Evidenz, weil der höchste Evidenzgrad nicht abgedeckt wird, führt zu Fehl- und möglicherweise auch Rationierungsentscheidungen. Im Methodenpapier des IQWiG (IQWiG 2006, S. 46) wird ein sequentielles Vorgehen vorgeschlagen, allerdings in der Praxis nicht umgesetzt. Der internationale Vergleich zeigt, dass ähnliche Institutionen das geschilderte Verfahren umzusetzen vermögen (Zentner 2005, S. 81).

An dieser Stelle fordern wir die Einbeziehung aller verfügbarer Evidenz in die Nutzenbewertung, ohne willkürliche Einschränkung der Fragestellung und der Bewertungsbasis.

1.3 Die Zusammenführung beider Aufträge für die Bewertung der Fixkombinationen muss in einem separaten Bewertungsverfahren erfolgen

Bei einer Zusammenführung der Aufträge A05-13 und A07-01 unter den geltenden Anforderungen des GKV-WSG ist nicht sachgerecht, da die Aufträge anhand unterschiedlicher methodischer Standards bearbeitet wurden. Die Einhaltung der neuen Standards würde das Ergebnis des Auftrags A05-13 signifikant ändern, was eine erneute Evaluation unabdingbar macht. Insbesondere folgende Punkte wären zu überarbeiten:

- Definition der Fragestellung
- Stellenwert der Inhaler
- Basis der bewertungsrelevanten Studien

Die zugrunde liegende Fragestellung muss analog zu den Anmerkungen in Kap. 1.1 für den Auftrag A05-13 modifiziert und für beide Aufträge vereinheitlicht werden. Eine Bewertung in zwei getrennten Aufträgen ohne gemeinsame Bewertungsbasis (das heißt unter anderem Fragestellung, berücksichtigte Studientypen) kann zu keinem relevanten Ergebnis führen.

Die Zusammenführung der unterschiedlichen Aufträge muss in einem separaten Verfahren durchgeführt und in jedem Bearbeitungsschritt zur Diskussion gestellt werden.

1.4 Folgende weitere Zielgrößen sind im vorliegenden Berichtsplan zu berücksichtigen

Als weitere Zielgröße ist die erforderliche, mittlere Tagesdosis der inhalativen Steroide in den verschiedenen Therapieregimen zu betrachten. Laut Guidelines (GINA 2006, Buhl 2006) soll die Therapie des Patienten mit der niedrigst möglichen effektiven Steroiddosis erfolgen. Der Vergleich sollte auf der üblichen Basis der Angabe von BDP (Beclometason-di-propionat) Äquivalenten erfolgen. Weiterhin sollte eine Beurteilung des Verbrauchs an oralen Steroiden zum Exazerbationsmanagement als patientenrelevanter Parameter erfolgen.

1.5 Bei der Beurteilung von Vergleichsstudien müssen die Darreichungsform und die Dosisäquivalenzen der geprüften Substanzen beurteilt werden

Bei der Auswertung von Studien zu Beclometason/Formoterol ist vor Analyse der patientenrelevanten Zielgrößen aus Studien, die im Berichtsplanentwurf geforderte Dosisäquivalenz der verwendeten Steroide bzw. Dosierungen a priori nachzuweisen. Dies gilt insbesondere, sofern grundsätzlich unterschiedliche Inhalertypen (pMDI vs. DPI) bzw. Formulierungen (Pulver zur Inhalation vs. Druckgasinhalation, Lösung) angewendet werden.

2 Verweise auf bislang unpublizierte, für die Nutzenbewertung relevante Daten

Da aufgrund des laufenden Stellungnahmeverfahrens der Berichtsplan und somit die Fragestellung noch nicht final definiert sind, kann zum aktuellen Zeitpunkt von Seiten AstraZeneca nicht abschließend beurteilt werden, ob für die Nutzenbewertung relevante, unpublizierte Daten vorliegen. Eine Beurteilung von Seiten AstraZeneca kann erst zum Zeitpunkt der Veröffentlichung eines endgültigen Berichtsplans erfolgen.

Literatur:

ÄZQ 2005: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Nationale Versorgungsleitlinie Asthma. Dt. Ärzteblatt 2005;40:A2734-A2739.

Buhl 2006: Buhl R, Berdel D, Criege C-P, et al. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. Pneumologie 2006;60:139-183.

EMA 1996: Note for Guidance on Fixed Combination Medicinal Products (CPMP/EWP/240/95, 17. April 1996).

GINA 2006: GINA Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Update November 2006, www.ginasthma.com.

Haughney 2004: Haughney J; Barnes G; Partridge M, et al. 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.

IQWiG 2006: Bastian H, Bender R, Ernst AS, et al. Methoden, Version 2.0, 19.12.2006.

Kuna 2007: Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, et al.. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations, International Journal of Clinical Practice 2007, 1-12.

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.

Vogelmeier 2005: Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? Eur Respir J 2005;26:819-28.

Van Ganse 2003: Van Ganse E, Mörk A-C, Osman LM, et al. Factors affecting adherence to asthma treatment: patient and physician perspectives. Prim Care Resp J 2003;12:46-51.

Zentner 2005: Zentner A, Velasco-Garrido M, Busse R 2005: Health Technology Assessment: Methoden zur vergleichenden Bewertung pharmazeutischer Produkte, DIMDI, Köln.

Anhang 1: Übersicht ausgewählter Wirkstoffe für die inhalative Dauer- und Bedarfstherapie des Asthmas bei Erwachsenen modifiziert gemäß der Leitlinie zur Diagnostik und Therapie bei Asthma (Buhl 2006) und der aktuellen Fachinformationen.

Wirkstoff/-gruppen	Tagesdosierungen MTDs - maximale Tagesdosen über einen limitierten Zeitraum
Beta-2-Sympathomimetika (langwirksam)	
Formoterol	Pulverinhalator 6 µg: 1-2 x 1-4 Inh. 12 µg: 1-2 x 1-2 Inh. Dosieraerosol 12 µg: 2 x 1-2 Inh. [max. Erhaltungsdosis 48 µg] MTD: 12 Inh. à 6 µg; 6 Inh. à 12 µg ¹
Salmeterol	Dosieraerosol 25 µg: 2 x 2-4 Inh. MTD: 8 Inh. Pulverinhalator 50 µg: 2 x 1-2 Inh. MTD: 4 Inh.
Kombinationspräparate	
Salmeterol/Fluticason	Pulverinhalator 50 µg/100 µg; 50/250 µg; 50/500 µg: 2 x 1 Inh. Reduktion auf 1 Inh. pro Tag möglich. Dosieraerosol 25/50 µg; 25/125 µg; 25/250 µg: 2 x 2 Inh. Reduktion auf 1 x 2 Inh. pro Tag möglich.
Budesonid/Formoterol	Pulverinhalator Erhaltungstherapie 80/4,5: 2 x 1-4 Inh. 160/4,5: 2 x 1-4 Inh. 320/9: 2 x 1-2 Inh. Reduktion auf 1 Inh. pro Tag möglich. <u>Erhaltungs- und Bedarfstherapie (80/4,5; 160/4,5)</u> Erhaltungsdosis: 2 Inh. pro Tag (160/4,5 zusätzl.: 2 x 2 Inh. pro Tag) Bedarfstherapie: Bei Symptomen 1 x zusätzlich inhalieren. Wenn Symptome nach einigen Min. weiterhin bestehen, 1 weitere Inh., nicht mehr als 6 Inh. pro Anlass. Tagesgesamtdosis bis zu 12 Inh.
Beclometason/Formoterol	Dosieraerosol 100/6: 2 x 1-2 Inh. ²
Inhalative Kortikosteroide	
Beclometason	Niedrige Dosis: ≤ 500 µg Mittlere Dosis: ≤ 1000 µg Hohe Dosis: ≤ 2000 µg Dosis aus Zubereitungen mit kleiner Partikelgröße um die Hälfte reduzieren. Fachinformationen der Hersteller beachten.
Budesonid	Niedrige Dosis: ≤ 400 µg Mittlere Dosis: ≤ 800 µg Hohe Dosis: ≤ 1600 µg
Fluticason	Niedrige Dosis: ≤ 250 µg Mittlere Dosis: ≤ 500 µg Hohe Dosis: ≤ 1000 µg ³

¹ Anmerkung: Gilt nicht für alle Generika.

² Fachinformation Foster® (Stand August 2006)

³ Bis ≤ 2000 µg z.B. laut Fachinformation Flutide Diskus (Stand August 2004)

4.1.3 Deutsche Atemwegsliga e. V.

Autoren:

Dr. Peter Kardos

Adresse:

Deutsche Atemwegsliga e. V., Geschäftsstelle
Im Prinzenpalais/Burgstraße
33175 Bad Lippspringe

Bad Lippspringe, den 17.6.2007

Stellungnahme der Deutschen Atemwegsliga zum Berichtsplan:

Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale. Ergänzungsauftrag. Berichtsplan A07-01 (vorläufige Version 0.1)

Die Deutsche Atemwegsliga ist der Auffassung, dass der Nutzen der im Zusatzauftrag zu prüfenden neuen Kombination Beclometason/Formoterol in der praktischen Anwendung liegt. Der Vorteil bezieht sich auf die Therapieadhärenz. Sie lässt sich nicht, wie im Berichtsplan geplant, in RCT's nachweisen. Ein Vor- oder Nachteil gegenüber der Anwendung der gleichen Substanzen aus getrennten, gleich aufgebauten Dosieraerosolen ist nicht zu erwarten. Dieser erste Teil der geplanten Untersuchung der fixen Beclometason/Formoterol Kombination und der damit verbundene hohe Aufwand könnte daher erspart bleiben um die Untersuchungen auf die zweite Fragestellung: Becl/For im Vergleich zu anderen Fixkombinationen zu konzentrieren.

Im zweiten Auftrag Bud/For SMART ist geplant, das SMART Prinzip:
eine konstant gehaltene Dauertherapie plus Anwendung der gleichen Kombination als Notfallmedikation, („rescue medication“)
mit einer symptomorientierten Anwendung einer Dauermedikation – entweder als Fixkombination oder aus getrennten Inhalatoren - plus Anwendung eines schnell wirksamen Beta-2-Agonisten als Notfallmedikation
zu vergleichen.

Der Argumentation des IQWiG, dass es sich bei dem SMART Prinzip um eine symptomorientierte Dosisanpassung handelt, kann nicht zugestimmt werden. Die symptomorientierte Dosisanpassung ist nach den Leitlinien Standard in der Asthmatherapie. Auch der nach den Asthma - Leitlinien agierende Arzt führt eine symptomorientierte Anpassung der Erhaltungstherapie (bei stabilem Zustand in etwa nach 3 Monaten herunterdosieren, bei unbefriedigender Asthmakontrolle die Dosis sofort erhöhen) durch. Gemeint ist beim geplanten Vergleich wahrscheinlich eine Dosisanpassung durch den Patienten, die nach Dokumentation und Auswertung der Asthmakontrolle ohne ärztliche Konsultation nach einigen Tagen erfolgen soll. Hiervon zu unterscheiden ist die Anwendung der Notfallmedikation. „rescue medication“ in der englischsprachigen Literatur.

Der Vergleich der symptomorientierten Erhaltungstherapie mit der Anwendung der fixen Kombination als *Notfallmedikation* in RCT's wird verschiedenen, gerade im Notfall wichtigen Faktoren nicht gerecht:

- Bei SMART muss der Patient nur einen Inhalator für die Dauermedikation und Notfalltherapie benutzen. Damit entfällt häufig das Erlernen der Anwendung eines zweiten Inhalationssystems.
- Es besteht keine Verwechslungsgefahr zwischen Inhalator für die Notfallbehandlung und Inhalator für die Dauertherapie.
- Die Gefahr der Unterdosierung der antientzündlichen Therapie ist geringer selbst gegenüber der Anwendung von fixen Kombinationen in der Erhaltungstherapie.

Der größte Vorteil des SMART Prinzips, die einfache und sichere Anwendung wird nach dem Berichtsplan im Vergleich zu anderen Behandlungsstrategien in der Asthmatherapie offensichtlich nicht gewertet. Die als Vergleich vorgesehene symptomorientierte Anpassung der Bedarfstherapie ist in der täglichen Praxis, außerhalb von Studien – selbst nach Asthaschulung - nur für einen Teil der Patienten anwendbar, das SMART Prinzip für fast alle.

Dr. Peter Kardos
Schatzmeister der Atemwegsliga

4.1.4 GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Autoren:

Dr. Marion Trautmann

Dr. Dr. Norbert Banik

Uwe Lützelberger

Adresse:

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Theresienhöhe 11

80339 München

„Fixkombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Asthma bronchiale – Ergänzungsauftrag“

Die **Stellungnahme von GlaxoSmithKline** hält sich an die vorgegebenen Kategorien des Formblatts:

1. Anmerkungen zur im Berichtsplan (vorläufige Version) dargestellten projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung.
2. Verweise auf bislang unpublizierte, für die Nutzenbewertung relevante Daten.

1) Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

a) Einzubeziehende Evidenz vor dem Hintergrund der Zusammenführung der Aufträge A05-13 und A07-01

Bei der vor der Zusammenführung der Berichtsergebnisse durchzuführenden Aktualisierung des Auftrags A05-13 (siehe Abschnitt 1.4 und 4.5 der vorläufigen Version des Berichtsplans zu A07-01) sollte sowohl im Rahmen der Informationsbeschaffung als auch der Analyse und der Darstellung unbedingt die Evidenz vorliegender Beobachtungsstudien berücksichtigt werden. Dies betrifft in erster Linie die Teilfragestellung fixer Kombinationen im Vergleich zur Gabe der Einzelwirkstoffe. Die verfügbare Evidenz wurde bereits in unserer Stellungnahme vom 15.02.2007 ausführlich benannt und bewertet (siehe Anlage: Stellungnahme zum Vorbericht A05-13, Abschnitte 1a und 2). Obgleich der bisherige vorläufige Abschlussbericht zum Auftrag A05-13 vom 05.06.2007 diese bei gleichzeitig fehlender Evidenz höherer Grade zwar nun immerhin diskutiert, erkennt er sie jedoch nicht an und bezieht sie weder in die Nutzenbewertung noch in das Fazit mit ein.

b) Studiendesign für die Teilfragestellung 2b im vorläufigen Berichtsplan A07-01 (4.1.2 bzw. 4.1.6 Einschlusskriterium E 3b)

Speziell für diesen Vergleich ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die symptomorientierte Dosisadaptation in der Erhaltungstherapie nach vergleichbaren Kriterien erfolgen konnte. Als nicht vergleichbar sehen wir beispielsweise an, wenn diese symptomorientierte Dosisadaptation in einer Gruppe vom Patienten selbst und sofort vorgenommen werden kann, in der anderen Gruppe dies jedoch nur bei Arztbesuchen und durch dessen Entscheidung erfolgt.

c) Einzubeziehende Evidenz im Rahmen der Teilfragestellung „Fixe Kombinationen im Vergleich zur getrennten Gabe der Wirkstoffe“ in A07-01

Für diesen Teil der Fragestellung in A07-01, der sich mit dem Vergleich der Fixkombination mit der getrennten Gabe der Einzelwirkstoffe beschäftigt, sollte konsequenterweise in den Abschnitten 4.1.4 die Aufnahme der Studientypen und entsprechend im Abschnitt 4.1.6 die Einschlusskriterien (E5) gemäß der Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik im Rahmen der GlaxoSmithKline-Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht A05-13 dahingehend erweitert werden, dass andere Studien als nur RCTs herangezogen werden, sofern sie für diese Teilfragestellung von Relevanz sind (siehe Stellungnahme zum Vorbericht A05-13, Abschnitt 1a und Methodenpapier Version 2.0, Abschnitt 2.2).

**Anlage zur Stellungnahme von GlaxoSmithKline
vom 02.07.2007 zur vorläufigen Version des Berichtsplans (A07-01)**

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 PEFR 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

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**

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, unterstützten 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**

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 Asthmathherapie 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.

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).

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	-

Tabelle: 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 merkbare 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

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**

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

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.

4.1.5 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Autoren:

Dr. Steffen Wahler

Dr. Tatjana Heinen-Kammerer

Adresse:

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Hausvogteiplatz 13

10117 Berlin



Stellungnahme zum Berichtsplan "Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung - Ergänzungsauftrag" Auftrag A07/01

Einleitung

Am 05.06.2007 wurde der Berichtsplan zum Ergänzungsauftrag zu Fixkombinationen in der Asthma-Therapie, Auftrag A07/01, vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht.

Seite 1/3

Wir begrüßen die Möglichkeit mit einer Stellungnahme den Berichtsplan zu kommentieren.

Transparenz des Verfahrensablaufs und Beteiligung

Nach § 35b Abs. 1 Satz 6 SGB V hat das IQWiG bei den Bewertungsverfahren hohe Verfahrenstransparenz und eine angemessene Beteiligung der in §35 Abs. 2 und § 139a Abs. 5 Genannten zu gewährleisten. Ferner spricht § 139a Abs. 5 von einer Beteiligung in allen wichtigen Abschnitten des Bewertungsverfahrens. Dabei hatte der Gesetzgeber auch die Beteiligung der Fachkreise und Betroffenen bei der Erstellung der Berichtspläne im Blick. (BT-Drucksache 16/3100, S. 151.)

Das Methodenpapier Version 2.0 spricht dagegen nur von einer eventuellen Einbeziehung externer Expertise und/oder Meinung, um die Zielkriterien zu definieren, und einer regelhaften Einbeziehung von einzelnen Betroffenen, Patientenvertretungs- und/oder Verbraucherorganisationen (Methodenpapier 2.0, S. 106). Weder der optionale Einbezug noch die zu beteiligenden Gruppen entsprechen den gesetzlichen Vorgaben. Dementsprechend kann das Methodenpapier 2.0 nicht mehr als Basis der Arbeit des IQWiG dienen.

Im Berichtsplan finden sich weder Angaben dazu, wer bei der Erstellung einbezogen wurde, noch zu welcher Zeit oder zu welcher Thematik dies geschah. Es handelt sich demnach um ein optionales, selektives Vorgehen, das in höchstem Maße intransparent ist.

Darüber hinaus geht aus dem Berichtsplan nicht hervor, warum der Auftrag des G-BA zur Nutzenbewertung der Therapie bei Patienten mit Asthma bronchiale in vier Bewertungsverfahren plus einem Ergänzungsauftrag gesplittet wurde. Hier bedarf es einer Erklärung.

Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
Telefon 030 20604-0
Telefax 030 20604-222
www.vfa.de

Hauptgeschäftsführerin
Cornelia Yzer

Somit verstößt der Berichtsplan gegen die gesetzlichen Vorgaben zur Transparenz und Beteiligung.

Anforderungen an die Literaturrecherche

Wie bereits im Rahmen der wissenschaftlichen Erörterung zum Vorbericht A 05-13 besprochen, halten wir eine Erweiterung der Suchstrategie der Literaturrecherche für geboten. Dies gilt auch für den vorliegenden Berichtsplan.

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)

Seite 2/3

Es erscheint somit unverständlich, warum die Ein- und Ausschlusskriterien im Berichtsplan des Ergänzungsauftrages wieder nur auf RCTs fokussieren. Selbst das noch gültige wenn auch nicht gesetzeskonforme Methodenpapier 2.0 verweist darauf, dass alle Evidenzklassen in die Bewertung einfließen. Dies ist aber von vornherein ausgeschlossen, wenn nicht danach gesucht wird.

Therapiepersistenz und -adhärenz kann nicht in klinischen Studien erfasst werden

Für den Nachweis der höheren Compliance und des daraufhin höheren Nutzens werden vom IQWiG 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. Hierzu verweisen wir auch auf die Stellungnahme des BfArM zum Vorbericht A05-13, die unsere Argumentation stützt.

Bestverfügbare Evidenz statt nur Evidenzklasse I

Im Gegensatz zur bisherigen 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 fehlenden Realisierbarkeit entsprechende Daten zu erheben, ist das jeweils nächststrangige 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 Thera-

piepersistenz und -adhärenz nicht gerecht. Die Nutzung der bestmöglichen Evidenz wird offenbar systematisch vermieden.

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. Eine Spezifizierung der Zielgrößen muss durch Einbezug der im GKV-WSG genannten Zielgruppen erfolgen.

Seite 3/3

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. 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.

Zusammenführung der Aufträge A07-01 und A05-13

Geplant ist die Zusammenführung der Aufträge A07-01 und A05-13. Hierzu soll lt. Berichtsplan A05-13 mittels erneuter Informationsbeschaffung und Darstellung der ggf. zusätzlichen Studien aktualisiert werden. Diese Aktualisierung greift zu kurz. Hier muss eine Überarbeitung erfolgen, so dass der Bericht den Anforderungen des GKV-WSG entspricht.

Fazit

Insgesamt entspricht der Bericht nicht den gesetzlichen Vorgaben hinsichtlich Beteiligung und Transparenz. Ferner kann mit der zu eng gefassten Methodik keine umfassende Nutzenbewertung der Fixkombinationen in der Asthma-Therapie erfolgen. Hierzu bedarf es sowohl der Berücksichtigung der bestmöglichen Evidenz als auch der im Gesetz verankerten Beteiligung.

So ist eine Überarbeitung des Berichtsplans vor dem Hintergrund der neuen Regelungen des GKV-WSG und auch internationaler Standards unabdingbar.

Berlin, 03.07.07

4.2 Stellungnahmen von Einzelpersonen

4.2.1 Herr Dr. med. Rainer Gebhardt

Adresse:

Karl-Marx Straße 80

12043 Berlin-Neukölln



Dr. med. Rainer Gebhardt
Arzt für Lungen- und Bronchialheilkunde
Allergologie
Umweltmedizin
www.atemwegszentrum.de
www.pneumovital.de

12043 Berlin- Neukölln
Karl- Marx- Str. 80
Tel.: 030 - 624 37 62
Fax: 030 - 623 42 85
E-Mail: info@atemwegszentrum.de

Berlin, den 27.6.2007

betr.: Erläuterungen zum IQWiG Ergänzungsberichtsplanentwurf SMART / Foster

Sehr geehrte Mitarbeiter/innen des IQWiG,

als seit 1991 niedergelassener Lungenarzt in Berlin Neukölln bin ich von den Empfehlungen des IQWiG zum Stellenwert der fixen Kombinationen aus langwirksamen Beta-2-Mimetikum (LABA) und inhalativem Steroid (ICS) in meiner täglichen Praxis besonders betroffen.

Die Feststellung des IQWiG zur Asthma-Therapie (**Bericht A 05-13**): „Fixkombinationen sind (der) Gabe von Einzelkomponenten nicht überlegen“ können von seiten der Pneumologen sicherlich nicht uneingeschränkt in dieser Form übernommen werden. Hinsichtlich des Hauptberichts hat Sie bereits ein Kommentar von Herrn Dr. Mitfessel aus Remscheid im Namen der Ärztegruppe Lungenfunktion e.V. erreicht.

Am 05.06.2007 hat das IQWiG nunmehr den Entwurf des Ergänzungsberichtsplanes A 07-01 veröffentlicht, da sich zwischenzeitlich Änderungen in den Zulassung der fixen Kombination Formoterol/Budesonid (Symbicort®) ergeben hatten (Stichwort „SMART“-Dosierungsschema) und ein weiteres Kombinationspräparat aus Formoterol und Beclomethasondipropionat (Foster®) in Deutschland zugelassen wurde.

Im o.a. Bericht A 07-01 sollen die eventuelle Effekte der fixen Kombination Formoterol/Beclomethasondipropionat (Foster®) sowie der Zulassungserweiterung Symbicort SMART hinsichtlich ihres Nutzens beurteilt werden.

Bei der Frage des Nutzens des Symbicort SMART Dosierungsschemas ist mir an einer praxisrelevanten Fragestellung gelegen, die die tatsächliche medizinische Praxis abbildet.

Insofern werden die von mir nicht nachvollziehbaren Einschränkungen in der Beurteilung als Maßnahme des IQWiG aufgefasst, ein Ergebnis zu erreichen, das dem tatsächlichen medizinischen Handeln in einer Arztpraxis in der Bundesrepublik Deutschland nicht entspricht.

Diese provokante Behauptung versuche ich im folgenden zu erläutern:

Der im Berichtsplanentwurf empfohlene Vergleich fixe Kombination vs. freie Kombination lässt eine ehrliche Beurteilung des Symbicort SMART Therapiekonzepts nicht zu, da die in klinischen Studien erreichbare gute Compliance (selbst in Placebo-Studienarmen) leider nicht der Realität der Therapietreue in der täglichen Praxis entspricht und gerade in einem sozial schwierigen Bezirk wie Berlin Neukölln ein Teil unserer Patienten mit der regelmäßigen Durchführung komplizierterer Therapieanweisungen überfordert ist.

Im Berichtsplanentwurf wird gefordert, dass die Dosierungsschemata in den zu vergleichenden Studienarmen möglichst gleich sein sollten. Dieses ist jedoch nicht praxisgerecht, da bei Symbicort SMART automatisch eine tagesaktuelle (bedarfsorientierte) symptomgesteuerte ICS Dosisanpassung erfolgen soll .

In einem Vergleichsarm mit der freien Kombination kann eine solche Dosisanpassung bei Bedarf nicht erfolgen, da eine Budesonid-Gabe bei Bedarf 1.) nicht durch die Zulassung abgedeckt ist und 2.) rein praktisch vom Patienten nicht zu handhaben ist. Immerhin würde dieses Vorgehen vom Patienten erfordern, ständig sowohl einen Oxis Turbohaler (Formoterol) als auch einen Pulmicort Turbohaler (Budesonid) mit sich zu führen um im Bedarfsfall aus beiden Inhalatoren nacheinander zu inhalieren. Welcher Patient wird wirklich in „real life“ außerhalb einer Studiensituation

regelmäßig einen Budesonid Inhalator anwenden, obwohl er lediglich die Wirkung des Formoterol Inhalators physisch spüren kann ?
Eine solche Vorgehensweise würde man aktuell unabhängig vom medizinischen Nutzen als unwirtschaftlich ansehen.

Als nachvollziehbarer Nutzen der Symbicort SMART Therapie ist eine für den Patienten einfach anzuwendende und anzupassende Dosierung anzusehen, die zusätzlich aufgrund des gewählten Devices (Turbohaler) ein hohes Maß an Wirksamkeit durch optimale Deposition in den Atemwegen gewährleistet. Das IQWiG hat in seinem bisherigen Bericht bereits den besonderen Stellenwert des gewählten Inhalationssystems herausgestrichen und eine pauschale Vergleichbarkeit der auf dem deutschen Markt befindlichen Inhalationssysteme verneint. In diesem Punkt können die Pneumologen dem IQWiG nur zustimmen.

Um einen eventuellen Vorteil des Symbicort SMART Dosierungsschemas bewerten zu können sollte zunächst ein Vergleich der fixen Kombination Symbicort im klassischen Dosierungsschema (z.B. Asthma Stufe 3-mittelschwer persistierend: Symbicort 160/4,5 2x2 Hübe + kurzwirksames Sympathomimeticum bei Bedarf) mit dem Symbicort SMART Dosierungsschema (z.B. regelm. Symbicort 160/4,5 2x1 Hub + 1 Hub bei Bedarf) erfolgen.

Um die Ergebnisse der Untersuchungen zum SMART Konzept in die Praxis zu übertragen müssen die Dosierungsschemata in den Studienarmen verglichen werden; das Inhalationssystem, fixe oder freie Kombination und die Wirkstoffe müssen, um eine Vergleichbarkeit zu erreichen, konstant bleiben.

Denkbar wäre auch die Veränderung weiterer Parameter, z.B. des Dosierungsschema und Inhalator.

Folgende Fragestellung wären für die Beurteilung des Nutzens von Symbicort SMART interessant:

- Symbicort SMART vs. Symbicort in festem Dosierungsschema
- Symbicort SMART vs. Symbicort mit symptomangepasster Dauertherapie (ist in der täglichen Praxis dem Patienten schwer zu vermitteln)
- Symbicort SMART vs. fixer Kombinationen in starrer Dosierung (z.B. Viani® oder Foster®, aber auch Symbicort® starr dosiert)
- Symbicort SMART vs. fixer Kombinationen mit symptomangepasster Dauertherapie (ist in der täglichen Praxis dem Patienten schwer zu vermitteln)
- Symbicort SMART vs. freie Kombination in starrer Dosierung (besonders praxisrelevant)
- Symbicort SMART vs. freie Kombination mit symptomangepasster Dauertherapie (in der täglichen Praxis praktisch nicht umsetzbar)

Die Pneumologen sind auch bisher in der Therapie von Asthmapatienten sehr flexibel auf die Erfordernisse eingegangen und haben vom Repertoire von freien und fixen Kombinationstherapien umfangreich Gebrauch gemacht. Das neue Symbicort SMART Konzept bietet uns in diesem Kontext eine zusätzliche Wahlmöglichkeit, um die in den neuen GINA 3 Guidelines geforderte Asthmastabilität zu erreichen.
(<http://www.ginasthma.org/Guidelineitem.asp??l1=2&l2=1&intId=60>)

Ich bitte das IQWiG daher in seinen Bewertungen praxisrelevante Bedingungen zu Grunde zu legen.

Für Rückfragen stehe ich gerne unter 030 - 624 53 78 zur Verfügung, bzw. bin per E-Mail unter info@praxis-gebhardt.de erreichbar.

Mit freundlichem Gruß aus Berlin !

Dr. med. Rainer Gebhardt
Arzt f. Lungen- u. Bronchialheilkunde
- Allergologie / Umweltmedizin -
Karl-Marx-Straße 80, 12043 Berlin
72 29006 Tel. 624 37 62
Fax 623 42 85

5 Dokumentation der wissenschaftliche Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

Teilnehmerliste

Wissenschaftliche Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan A07-01 „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale – Ergänzungsauftrag“

am 31.08.2007, 9:30-12:30 Uhr im IQWiG

Name	Institution/Firma/privat	Unterschrift
Henning Anders	AstraZeneca GmbH	
Dr. Norbert Banik	GlaxoSmith Kline GmbH & Co. KG	
Dr. Dirk Eyding	IQWiG	
Dr. Tatjana Heinen-Kammerer	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	
Dr. Thomas Kaiser	IQWiG	
Dr. Peter Kardos	Deutsche Atemwegsliga	
Uwe Lützelberger	GlaxoSmith Kline GmbH & Co. KG	
Dr. Galina Meier-Abdi	AstraZeneca GmbH	
Dr. Detlef Nachtigall	Asche Chiesi GmbH	
Dr. Kai Richter	AstraZeneca GmbH	
Thilo Rörtgen	Sitzungsdokumentarischer Dienst, Landtag NRW	

Prof. Dr. Peter T. Sawicki	IQWiG	
Prof. Dr. Torsten Schäfer	Universität Lübeck	
Dr. Marion Trautmann	GlaxoSmith Kline GmbH & Co. KG	
Elke Vervölgyi	IQWiG	
Dr. Steffen Wahler	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	
Dr. Beate Wieseler	IQWiG	

Wissenschaftliche Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan/Amendment A07-01

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

Datum: 31.08.2007; 9:30-12:30 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen (IQWiG)
- 2. Etage -
Dillenburger Straße 27
51105 Köln

Moderation: Prof. Dr. Peter T. Sawicki

Tagesordnung

Begrüßung

Einleitung

TOP 1 Fragestellung der Bewertung und Vergleichsinterventionen

TOP 1a: Vorgeschlagene Vergleiche

1. Budesonid/Formoterol SMART vs. Budesonid/Formoterol mit unveränderter Tagesdosis
2. Budesonid/Formoterol SMART vs. Budesonid/Formoterol mit symptomangepasster Erhaltungstherapie
3. Budesonid/Formoterol SMART vs. andere fixe Kombinationen mit unveränderter Tagesdosis
4. Budesonid/Formoterol SMART vs. andere fixe Kombinationen mit symptomangepasster Erhaltungstherapie

TOP 1b: Dosisanpassung in der Vergleichsgruppe

TOP 2 Zielgrößen

TOP 3 Studientypen

TOP 4 Verschiedenes

Wissenschaftliche Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan/Amendment A07-01 „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag“ am 31. August 2007 im IQWiG

Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki: Ich begrüße Sie zu unserer Erörterung zum Berichtsplan/Amendment A07-01 „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag“. Es wird eine Aufzeichnung geben, woraus ein Wortprotokoll erstellt wird. Dies werden wir dann zusammen mit der Würdigung der Stellungnahmen publizieren. Parallel dazu werden wir den Berichtsplan publizieren, der sich aufgrund von Diskussionen mit externen Sachverständigen, der Stellungnahmen und der Erörterung der Stellungnahmen aus dem vorläufigen Berichtsplan ergibt.

Ich bitte Sie, vor Ihrem Beitrag immer Ihren Namen zu sagen, auch wenn es das wiederholte Mal sein sollte, um den Namen dem Wortbeitrag zuordnen zu können.

Gibt es Ihrerseits Fragen zum formellen Ablauf? - Herr Anders.

Henning Anders: Ich möchte eine Bitte wiederholen. Ich habe schon einmal darum gebeten, dass die Tagesordnung eine Woche vorher versandt wird. Das ist für die Vorbereitung einfacher.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Darüber haben wir nachgedacht. Wir sind aufgrund der aufwendigeren formellen Abläufe im Institut gesetzlich gehalten, den Ablauf unserer Berichtspläne nicht über Gebühr zu verzögern, sodass sich die Tagesordnung im Fluss befindet bis zum Tag vor der Erörterung der Stellungnahmen, weil wir das parallel entwickeln. Wir müssen uns nun überlegen, ob wir den Teilnehmern eine vorläufige Tagesordnung zusenden, wobei Sie sich gegebenenfalls damit anfreunden müssten, dass die Tagesordnung geändert wird. Aber das können wir uns überlegen, ob wir das machen.

Henning Anders: Das wäre ein Anfang.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Dieser Vorschlag kam von mehreren Seiten. Wir haben es bisher nicht gemacht. Die endgültige Tagesordnung, wie ich Sie vorliegen habe, habe ich gestern Abend bekommen. Früher gibt es die tatsächlich nicht. Wir nehmen das aber gerne auf und diskutieren das noch einmal. Es sind jedoch alle Punkte, die Sie kennen. Es gibt nichts, was unbekannt wäre.

Weitere Fragen gibt es nicht, sodass wir jetzt in die Tagesordnung einsteigen können.

Ich rufe auf:

Tagesordnungspunkt 1:

Fragestellung der Bewertung und Vergleichsinterventionen

1 a: Vorgeschlagene Bereiche

- 1. Budesonid/Formoterol SMART vs. Budesonid/Formoterol mit unveränderter Tagesdosis**
- 2. Budesonid/Formoterol SMART vs. Budesonid/Formoterol mit symptomangepasster Erhaltungstherapie**
- 3. Budesonid/Formoterol SMART vs. andere fixe Kombinationen mit unveränderter Tagesdosis**
- 4. Budesonid/Formoterol SMART vs. andere fixe Kombinationen mit symptomangepasster Erhaltungstherapie**

Hier haben wir verschiedene vorgeschlagene Vergleiche aufgelistet. Frau Wieseler, bitte führen Sie kurz in die Problematik ein, damit wir wissen, wo wir Klärungsbedarf sehen.

Wissenschaftliche Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan/Amendment A07-01 „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag“ am 31. August 2007 im IQWiG

Dr. Beate Wieseler: Eine ganze Reihe von Stellungnahmen hat sich mit den Vergleichsinterventionen beschäftigt, die wir für die Bewertung von Budesonid/Formoterol SMART im Berichtsplan vorschlagen. Unsere Überlegungen zu den Vergleichsinterventionen basieren auf der Fragestellung des Berichts. Wir haben das im Berichtsplan auf der Seite 4 graphisch dargestellt. Im Berichtsplan sind die Vergleichsinterventionen vorgeschlagen, die wir für die Beantwortung der Fragestellung des Berichts für relevant halten. Darüber hinaus wurden von Stellungnehmenden weitere Vergleiche vorgeschlagen. Die haben wir auf der Tagesordnung aufgelistet. Diese Vergleiche wurden unter anderen von AstraZeneca vorgeschlagen. Vielleicht können Sie erläutern, wieso Sie diese Vergleichsinterventionen für diese Bewertung für relevant halten.

Dr. Kai Richter: Der Auftrag ist ja, wie es auch im Berichtsplan formuliert ist, die Bewertung von Symbicort SMART. Nach unserer Ansicht ist die Aufführung der Vergleiche, wie sie im Moment im Berichtsplan ist, unvollständig, und zwar insbesondere deshalb, weil ein wesentlicher Vergleich, eigentlich der wesentliche Vergleich, zur heute üblichen Standardtherapie mit unveränderter Tagesdosierung fehlt. Aus diesem Grunde haben wir das in unserer Stellungnahme für die Vergleiche, die durchgeführt werden sollten, ergänzt. Ich denke, wir werden jetzt inhaltlich darüber diskutieren müssen, warum dieser Vergleich sehr relevant ist. Soll ich das jetzt schon ausführen?

Dr. Beate Wieseler: Ja.

Dr. Kai Richter: Im Moment ist ja vorgesehen, dass ausschließlich Vergleiche zu Armen, wo ebenfalls eine Dosisanpassung stattfindet, angestellt werden. Dies wäre in verschiedenen Formen möglich. Das Wesentliche ist aber, der heutige Therapiestandard ist, dass Asthmatiker über einen längeren Zeitraum mit einer unveränderten Dosis, insbesondere mit inhalativen Steroiden, behandelt werden. Das heißt, wenn Sie einen Effekt - es geht ja um den Effekt von Symbicort SMART - nachweisen wollen, dann ist es wesentlich, dass Sie zunächst nur einen Parameter verändern. Das wäre in diesem Fall die Steroiddosis. Wenn Sie gleichzeitig andere Parameter verändern, zum Beispiel Inhaler etc., dann können Sie den Effekt einer veränderten Tagesdosierung von Steroiden - bei SMART geht es ja um eine reine Bedarfstherapie - nicht nachweisen. Das heißt, der erste Schritt ist sicherlich, zu einer unveränderten Tagesdosierung zu vergleichen. Dann kann man sicherlich in weiteren Schritten Vergleiche zu anderen Interventionen, wo ebenfalls eine Dosisanpassung stattfindet, vornehmen. Standard bisher war eine über einen längeren Zeitraum, das heißt Wochen oder Monate, unveränderte Dosierung. Aus unserer Sicht ist unbedingt erforderlich, dass dieser Vergleich mit einbezogen wird.

Dr. Beate Wieseler: Ich gebe Ihnen recht, dass es sicherlich eine wissenschaftlich interessante Fragestellung zur Charakterisierung des SMART-Regimes ist, sich diese Dosisadaptation gegen eine unveränderte Tagesdosierung anzuschauen. Wir richten unseren Bericht allerdings an der Zielsetzung des Berichts aus. Die Zielsetzung dieses Berichtes ist es, eine Empfehlung an den Gemeinsamen Bundesausschuss abzugeben, der diese wiederum bei seinen Entscheidungen berücksichtigt. Die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses beziehen sich insbesondere auf Erstattungsmodalitäten dieser Präparate. Das heißt, für den Gemeinsamen Bundesausschuss ist die Frage, wie sich Budesonid/Formoterol SMART gegenüber anderen Fixkombinationen verhält. Die Fragestellungen, die Sie unter Punkt 1 und 2 vorschlagen, untersuchen ja, inwieweit verschiedene Therapieregime einen Einfluss haben. Das ist aber eine Fragestellung, die für den G-BA für seine Aufgabenstellung so nicht relevant ist, weil das kein Aspekt ist, der zu einer Entscheidung im G-BA führt. Der G-BA braucht für seine Entscheidung den Vergleich zwischen verschiedenen Präparaten. Das ist bei den von Ihnen vorgeschlagenen Vergleichen 1 und 2 nicht gegeben.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Vielleicht wäre es hilfreich, wenn wir uns die genaue Fragestellung - vielleicht können Sie das vorlesen - des Berichts vor Augen führen. Denn daraus ergibt sich logisch die Methode, wie man diese Fragestellung beantwortet.

Dr. Kai Richter: Darf ich darauf direkt antworten?

Wissenschaftliche Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan/Amendment A07-01 „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag“ am 31. August 2007 im IQWiG

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Sie können gleich darauf antworten. Es wird die Diskussion vielleicht etwas abkürzen, wenn wir uns die Fragestellung angucken. Das, was Sie gesagt haben, ist sicher sinnvoll und richtig. Es ist aber die Frage, ob es die Fragestellung trifft.

Dr. Beate Wieseler: Die Fragestellung finden Sie auch im Berichtsplan auf der Seite 3. Wir haben zwei Fragestellungen in der Nutzenbewertung:

Frage 1:

„Gibt es einen Zusatznutzen der ICS/LABA-Fixkombinationen im Vergleich zur freien Kombination der in der Fixkombination vorliegenden Wirkstoffe?“

Frage 2:

„Gibt es einen Zusatznutzen einer ICS/LABA-Fixkombination im Vergleich zu einer anderen ICS/LABA-Fixkombination?“

Das sind die beiden Fragestellungen, auf die der G-BA eine Antwort braucht, um seine Entscheidung treffen zu können. Diese Fragestellungen werden durch die von Ihnen vorgeschlagenen Vergleiche 1 und 2 nicht beantwortet. Die von Ihnen vorgeschlagenen Punkte 1 und 2 beantworten die Frage, welches Therapieregime bei der Verwendung der Budesonid/Formoterol-Fixkombination das bessere ist. Das ist wissenschaftlich eine interessante Fragestellung, aber trägt im G-BA nicht zur Entscheidungsfindung bei.

Dr. Kai Richter: Zunächst zu dem Punkt, dass ein Vergleich zwischen verschiedenen Präparaten für den G-BA notwendig sei: Das kann ich im Moment nicht ganz nachvollziehen, weil Sie ja auch im vorigen Auftrag nicht zwischen verschiedenen Präparaten, sondern gleiche Präparate, Substanzen verglichen haben.

Dr. Beate Wieseler: Das ist Fragestellung Nummer 1. Fragestellung Nummer 1 ist: Gibt es einen Zusatznutzen einer fixen Kombination im Vergleich zu einer freien Kombination der gleichen Wirkstoffe? Da vergleichen wir die gleichen Wirkstoffe, aber eben in der fixen versus der freien Kombination. Der Vergleich verschiedener Fixkombinationen untereinander ist Fragestellung Nummer 2.

Dr. Kai Richter: Frau Wieseler, Sie hatten von Seite 3 des Berichtsplans zitiert. Auf Seite 2 Ihres Berichtsplanentwurfs steht zum Umfang der Bewertung aus unserer Sicht korrekterweise: Bewertung der Zulassungserweiterung für das Kombinationspräparat aus Budesonid und Formoterol als Bedarfsmedikation. Das verstehen wir als Auftrag, die Bewertung der Zulassungserweiterung. Wie diese Fragestellung beantwortet werden soll, das hatten Sie ja gerade unter Punkt 1.3 ausgeführt. Wesentlicher Teil der Zulassung für Symbicort SMART ist der Vergleich zu der entsprechenden unveränderten Tagesdosierung. Ich wollte noch ergänzen, dass es dabei primär nicht um eine wissenschaftliche Fragestellung alleine geht, sondern um den Vergleich zu den heute gültigen Therapiestandards in Deutschland für Asthmatiker. Das Argument für den G-BA, Vergleich zwischen verschiedenen Präparaten, kann ich in dem Zusammenhang nicht als relevant sehen. Wenn man die Zulassungserweiterung bewertet, wie es in der Nutzenbewertung richtig steht, dann ist ein wesentliches Element der Vergleichsarm zu einer unveränderten Tagesdosierung.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Zur Klarstellung: Wir können hier nicht die Auftragsgrundlage diskutieren, denn die steht fest. Das ist ja im Gemeinsamen Bundesausschuss beschlossen. Das heißt, das, was der Gemeinsame Bundesausschuss von uns will, steht hier nicht zur Disposition. Wir können das ja nicht verändern. Aber wir können uns überlegen, wie man am besten diese Fragestellung beantwortet. Das ist die Grundlage.

Dr. Kai Richter: Ich möchte es auch nicht zur Disposition stellen, sondern ich hatte eben gerade aus dem eigenen Berichtsplanentwurf von Ihnen zitiert, wo der Auftrag zur Bewertung der Zulassungserweiterung von Ihnen formuliert ist.

Wissenschaftliche Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan/Amendment A07-01 „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag“ am 31. August 2007 im IQWiG

Henning Anders: Ich habe eine Verständnisfrage. Mich erschließt sich nicht ganz klar Ihr Vorgehen. Sie haben gesagt, Sie bekommen vom G-BA einen Auftrag im Hinblick auf eine erstattungsrelevante Entscheidung. Das betrifft natürlich weitläufige Fragen, über die wir hier in der Tat nicht diskutieren können, zum Verhältnis zwischen IQWiG und G-BA, aber die an anderer Stelle einmal erörtert werden müssten. Sie haben auf Seite 3 die zwei Fragestellungen genannt, mit denen Sie sich beschäftigen. Sind diese Fragestellungen so konkret vom G-BA vorgegeben worden oder haben Sie die selbst entwickelt aus einer Fragestellung des G-BA?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Es ist so, dass die Konkretisierung zwischen dem G-BA und IQWiG im bilateralen Verhältnis verlaufen.

Henning Anders: Können Sie die Frage beantworten, die ich gestellt habe?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das ist die Antwort.

Henning Anders: Das stellt mich nicht zufrieden.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ich kann es weiter erklären: Es ist so, dass zunächst eine Formulierung des Themas vom Gemeinsamen Bundesausschuss vorgegeben wird. Danach wird in einer Konkretisierung mit der Themengruppe bzw. im Unterausschuss in Anwesenheit von Vertretern des IQWiG eine Konkretisierung dieser Fragestellung, damit es möglichst präzise formuliert wird, ausgearbeitet. Das ist dann die weitere Ausführung des Rahmenauftrags in einem bestimmten Thema des Gemeinsamen Bundesausschuss. Das ist doch die Antwort auf Ihre Frage.

Henning Anders: Diese zwei Fragen, die konkret in Ihrem vorläufigen Berichtsplan auf Seite 3 genannt sind, auf die wir eben auch eingegangen sind, sind in diesem gemeinsamen Gremium mit dem G-BA so erarbeitet worden?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das ist in einem Prozess - das ist bei allen Aufträgen so - zwischen Gremien des G-BA - nicht auf der Beschlussgremieebene, also nicht im Plenum - - Im Plenum wird nur der Auftrag grob als Thema beschlossen. Dann ist aber ganz klar, dass das Plenum sagt, die Konkretisierung des Auftrags obliegt den Fachebenen - das ist der Unterausschuss bzw. die Themengruppe - unter Beteiligung des Institutes. Das ist doch die Antwort auf Ihre Frage.

Henning Anders: Jetzt habe ich es verstanden.

Dr. Beate Wieseler: Ich möchte noch einmal auf Ihren Punkt zurückkommen, Herr Richter. Sie sagen, wir möchten die Zulassungserweiterung des Kombinationsprodukts in der SMART-Anwendung bewerten. Das ist richtig, aber das muss im Hinblick auf die Entscheidungen geschehen, die der G-BA auf dieser Basis fällt, und nicht mit allen möglichen Fragestellungen, die damit zusammenhängen. Das Ziel der Berichte des IQWiG ist eine Empfehlung an den G-BA für dessen Entscheidungsfindung. Das heißt natürlich, dass wir dieses Präparat nach der im Berichtsplan spezifizierten und nach der mit dem G-BA abgestimmten Fragestellung beurteilen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Noch einmal: Die Fragestellung steht hier nicht zur Diskussion.

Dr. Norbert Banik: Ich habe eine Zusatzfrage methodischer Art zu diesem Punkt. Wenn wir es jetzt hier mit einer Kosten-Nutzen-Bewertung zu tun hätten, was wir ja nicht haben, da wir es mit einer reinen Nutzenbewertung zu tun haben: Würden Sie dann diese beiden im Tagesordnungspunkt 1 a genannten Fragestellungen, nämlich 1 und 2, sehr wohl für geeignet ansehen oder nicht? Ich möchte es wissen, um Ihren Ansatz besser zu verstehen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das kommt auf die Fragestellung an. Zunächst wird, so ist das eigentlich festgelegt, bei einer Kosten-Nutzen-Bewertung eine Nutzenbewertung stattfinden. Eine Kosten-Nutzen-Bewertung macht ja nur dann Sinn, wenn ein Zusatznutzen vorliegt. Das heißt, wenn ein Präparat A keinen Zusatznutzen gegenüber Präparat B hat, dann macht man keine Kosten-Nutzen-Bewertung,

Wissenschaftliche Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan/Amendment A07-01 „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag“ am 31. August 2007 im IQWiG

sondern im Grunde eine Kosten-Kosten-Bewertung. Es ist auch nicht richtig, dass der Gesetzgeber von uns eine Kosten-Nutzen-Bewertung verlangt. Er verlangt eine Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses.

Dr. Norbert Banik: Wenn man doch den G-BA in Kosten-Nutzen-Fragen berät, sozusagen für die Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses diese beiden Fragen adressieren würde und den Nutzen als Voraussetzung dafür benötigt,

(Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Den Zusatznutzen!)

dann müsste man für die Nutzenfragen auch diese beiden Fragestellungen berücksichtigen, denn sonst kommt man ja nie auf den Schritt der Kosten-Nutzen-Bewertung, weder Sie, noch der G-BA.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das habe ich nicht verstanden.

Dr. Thomas Kaiser: Die Diskussion macht keinen Sinn, weil wir erstens keinen Kosten-Nutzen-Auftrag haben, sondern einen klaren Nutzenbewertungsauftrag, und zweitens die Fragestellungen entsprechend konkretisiert worden sind. Diese hypothetische Diskussion sollten wir dann führen, wenn es einen Kosten-Nutzen-Bewertungsauftrag gibt. Dann muss man darüber nachdenken.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Dann habe ich es doch richtig verstanden. Sie meinten es hypothetisch, was passieren würde. Da der erste Schritt eine Nutzenbewertung wäre, ist Ihre Frage, was wir tun würden. Wenn wir Zeit haben, zu diskutieren, was wir tun würden, dann können wir das gegebenenfalls tun. Die Frage nach dem Zusatznutzen und dem Nutzen wird sich in der ersten Stufe nicht unterscheiden.

Dr. Norbert Banik: Ich habe Sie vorhin anders verstanden. Ihre Antwort war gerade, Sie würden anders vorgehen, wenn sich nach der Nutzenbewertung eine Kosten-Nutzen-Bewertung anschließen würde, als wenn nicht.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das Gegenteil.

Dr. Thomas Kaiser: Wir sollten diese Frage nicht diskutieren, weil es keinen Kosten-Nutzen-Auftrag gibt.

Dr. Kai Richter: Frau Wieseler, zurück zu Ihrem Punkt: Aus unserer Sicht muss die Bewertung, wie sie dort vorgesehen ist, umfassend sein. Dazu gehören bestimmte Vergleiche. Ich finde es sehr erstaunlich, in Ihren Vergleichen, die Sie jetzt vorschlagen, sind Konstruktionen vorgesehen, die in dieser Form in Studien nicht durchgeführt wurden - das ist ein Aspekt; darüber kann man sicherlich diskutieren -, die nicht die Therapievorgehensweise beim Asthma abbilden, also ein Gebrauch von drei verschiedenen Inhalern, wie Sie dort in einem Vergleich haben, zwei zur Erhaltungstherapie und ein anderer Inhaler zur Bedarfstherapie. Sicherlich kann man solche theoretischen Überlegungen anstellen, aber mein Verständnis ist, dass die Aufgabe der Nutzenbewertung ist, umfassend vorzugehen und vor allen Dingen den Therapiestandard zu berücksichtigen. Was hier abgebildet ist, entspricht keineswegs dem Therapiestandard in der Vergleichsgruppe und kann deswegen auch nicht der Bewertung der Zulassungserweiterung gerecht werden.

Henning Anders: Ich empfinde es als etwas bedauerlich, dass die Diskussion um methodische Fragen abgewürgt wird mit dem Hinweis darauf, wir müssten über die Fragestellungen nicht diskutieren, die stünden fest. Es wirft ja weitergehende Probleme auf, wenn wir jetzt hier mit vorläufigen Berichtsplänen konfrontiert werden, wo wir die Fragestellung, die aufgeworfen ist, gar nicht mehr diskutieren können. Das führt zu einem grundsätzlichen Problem, weil wir hier deutlich sehen, dass mit der Fragestellung Ihre Ergebnisse determiniert und vorherbestimmt werden. Das heißt, die Einengung der Fragestellung hier erneut wie auch in anderen Berichtsplänen führt dazu, dass eine Nutzenbewertung nur sehr selektiv vorgenommen wird und die Präparate, sei es hier, sei es in anderen Verfahren, nicht umfassend gewürdigt werden. Das führt dazu - hier wiederhole ich eine Forderung, die sicherlich bekannt ist -, dass die Nutzenbewertung so ausgestattet werden muss, dass schon bei der Erarbeitung der Fragestellung

Wissenschaftliche Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan/Amendment A07-01 „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag“ am 31. August 2007 im IQWiG

die beteiligten Kreise hinzuzuziehen sind, damit wir hier zu einem Verfahren kommen, das zu einer umfassenden Nutzenbewertung führt, und nicht hier sitzen und über Dinge nicht diskutieren können, weil es heißt, das ist nicht Gegenstand der Tagesordnung. Da kann ich nur sagen: Das finde ich nicht nur bedauerlich, sondern ich halte es auch für rechtswidrig. Aber ich will jetzt nicht in die rechtliche Argumentation abrutschen. Das kann auch nicht im Interesse des IQWiG sein, einen Auftrag so zu verstehen, wenn man sagt, man will transparent und umfassend den Nutzen bewerten, sich dann auf solche Positionen zurückzuziehen. Das finde ich sehr bedauerlich.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Dann führen wir jetzt eine allgemeine Diskussion. Das können wir machen. Die können wir nur begrenzt führen. Ich will das jetzt nicht abwürgen. Wir können das jetzt diskutieren.

Henning Anders: Wir müssen das jetzt nicht diskutieren.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das ist hier ein Diskussionsgremium. Sie haben das vorgebracht. Jetzt werden wir das auch diskutieren, es sei denn, Sie wollen das als Statement stehen lassen und nicht darüber sprechen.

Henning Anders: Nein, ich werde keine Diskussion abwürgen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das können Sie auch gar nicht. Dann führen wir jetzt eine etwa fünfminütige grundsätzliche Diskussion darüber, ob sich die Hersteller an der Fragestellung, die uns vom Gemeinsamen Bundesausschuss aufgegeben wird, beteiligen können.

Dazu gibt es international durchaus Gremien, die das zumindest zum Teil machen. Andere machen das nicht. Man kann das tun. Wenn Sie sich grundsätzlich als Mitspieler im Gemeinsamen Bundesausschuss - das würde es ja bedeuten - verstehen, sich an den entsprechenden Gremien beteiligen, dann müssten Sie auch - das ist auch die Aussage des Gemeinsamen Bundesausschusses - die Verantwortung übernehmen. Es geht nicht, dass Sie hinterher sagen: Wir beteiligen uns, aber hinterher interessiert uns der Beschluss nicht. Wenn Sie das täten, dann müssten Sie auch alle Folgen und alle Verantwortung daraus übernehmen. Nur dann können die Hersteller im Gemeinsamen Bundesausschuss beteiligt werden. Das ist meine Meinung. Man kann ja nicht so tun, wir sitzen hier drin, entscheiden, und dann gehen wir raus, und wenn das Gremium irgendetwas entscheidet, machen wir das, was wir wollen. Das geht nicht. Wenn zum Beispiel ein Höchstpreis festgelegt wird, oder wenn festgelegt wird, dass ein bestimmtes Präparat in diesem Prozess aus der Erstattung herausgenommen wird, dann müssen Sie sagen: O. k., wir ziehen mit und setzen das um. Da sind Sie aber in einem Interessenkonflikt, weil Sie beides nicht machen wollen. Grundsätzlich sehe ich die Sache so: Wenn Sie sich an den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses Hersteller beteiligen wollen, dann muss man versuchen, das auf gesetzlichem Wege zu betreiben. Aber es ist doch nicht in der Macht des IQWiG, dies zu ändern. Das ist ein unfairer Vorwurf. Das können Sie uns nicht vorhalten, dass wir hier nicht umsetzen, dass Sie sich an den Arbeitsgremien des Gemeinsamen Bundesausschusses beteiligen. Dazu ist das Institut weder berechtigt noch mit einer solchen Kompetenz ausgestattet. Das kann man nicht fordern, zumindest nicht fairerweise.

Henning Anders: Doch, man kann das fairerweise fordern. Das ist kein unfairer Vorwurf. Er geht in eine andere Richtung. Die Diskussion würde jetzt weitaus länger als fünf Minuten dauern.

Zu dem ersten Argument, das Bedrohungsszenario, dass wir auch Verantwortung übernehmen müssten: Ich glaube kaum, dass irgendein Hersteller Verantwortung scheut. Damit werden Patienten ja schon lange konfrontiert. Deswegen haben sie ja kein Stimmrecht im G-BA, weil man sagt, dann müsst ihr auch die Entscheidung mittragen. Das wollen wir euch nicht zumuten. Das ist ein durchaus bekanntes Szenario.

Das zweite Szenario ist die Frage, wie man hier methodisch vorgeht. Eine Beteiligung an den Gremien des G-BA im gesetzlich verankerten Wege halte ich für überhaupt nicht notwendig. Das Gesetz besagt jetzt, dass die beteiligten Kreise, die im Gesetz genannt werden, an allen wichtigen Schritten wie bei der

Wissenschaftliche Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan/Amendment A07-01 „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag“ am 31. August 2007 im IQWiG

Erstellung der Berichtspläne zu beteiligen sind. Dann kann man das tun. Das steht ja im Gesetz. Es gibt überhaupt keinen Hinderungsgrund. Da braucht man keine weiteren Gesetzesänderungen, dass die Hersteller formal beim G-BA Mitglied sein müssen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das ist richtig. Sie sind auch bei der Erstellung der Berichte beteiligt. Das ist zum Beispiel heute der Fall. Das ist im Fall der schriftlichen Stellungnahmen der Fall. Das wird in Zukunft bei der Vorberichtserstellung der Fall sein. Dann sind sie noch bei der Entscheidungsfindung beteiligt im Gemeinsamen Bundesausschuss. Da können Sie auch Stellungnahmen abgeben. Ich glaube nicht, dass es international ein so weitgehendes Beteiligungsrecht der Hersteller in irgendeinem vergleichbaren Gremium gibt, wo Sie auf drei Ebenen von Anfang an beteiligt sind. Wenn Sie sich aber schon auf der Ebene des Gemeinsamen Bundesausschusses beteiligen wollen, dann kann man dies in diesem Moment nicht über Stellungsnahmeverfahren tun, weil es zu der Entwicklung der Fragestellung erst einmal keine Stellungsnahmeverfahren gibt, sondern da müssen Sie sich am Gemeinsamen Bundesausschuss beteiligen. Da der Gemeinsame Bundesausschuss in seiner Zusammensetzung rechtlichen Vorgaben folgt, müssen Sie die rechtlichen Vorgaben ändern. Das kann man machen. Man muss es über den Bundestag tun. Man kann solche Eingaben machen. Sie können aber nicht von uns fordern, dass wir dies ändern. Das geht nicht. Stellen Sie sich vor, was passieren würde, wenn ich Herrn Hess einen Brief schreibe mit den Worten: Wir haben mit Herrn Anders und anderen Vertretern der Herstellung zusammengesessen und Ihren Auftrag geändert. Was glauben Sie, was dann passiert?

Henning Anders: Sie können es ja mal versuchen. Wenn Sie gute Gründe haben, dann wird Herr Hess sagen, dass das interessant ist. Wir müssen jetzt die Diskussion nicht weiter führen. Wir haben sehr unterschiedliche Auffassungen. Eine Rechtsdiskussion brauchen wir heute nicht zu führen; es geht ja um den Berichtsplan.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Genau. Es geht um den Berichtsplan und darum, wie wir diese uns gestellte Aufgabe lösen. Ich werde den Brief übrigens nicht schreiben, auch wenn es interessant wäre, zu sehen, was dann passiert.

Henning Anders: Wir beiden sehen Herrn Hess ja regelmäßig. Wir können es ja einmal anregen. Mal sehen, was er sagt, wie er reagieren wird.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ich denke, das Gelächter, das hier auftrat, wird dann bei den Lesern des Briefes auch auftreten.

Wir kommen nun zurück zu den Inhalten. Jetzt müssen wir wieder zurück zu dem, was wir eigentlich hier diskutieren wollen, nämlich die wissenschaftliche Umsetzung des Auftrags, sprich Methoden. - Frau Wieseler.

Dr. Beate Wieseler: Herr Richter, ich habe an Sie die Bitte, zu erläutern, welche Frage die Vergleiche 1 und 2 aus Ihrer Sicht beantworten. Welche Frage wird hier also beantwortet und wie kann der G-BA diese Antwort in seine Entscheidung einfließen lassen? Wie stellt sich das aus Ihrer Sicht dar?

Dr. Kai Richter: Ich wollte erst noch ergänzen, dass uns der Auftrag vom G-BA ja im Grunde genommen nicht bekannt ist.

Diese Formulierung der Auftragsbewertung ist ja identisch mit der Formulierung im ersten Auftrag. Zu dem Zeitpunkt war Symbicort SMART noch nicht zugelassen. Darauf wollte ich auch noch einmal hinweisen. Im Zeitverlauf ist mir nicht nachvollziehbar, wie Sie die Fragestellung, die sich in dem Auftrag nicht geändert hat, auf einen Ergänzungsauftrag, auf einen neuen Sachverhalt übertragen.

Zu Ihrer Frage, was bewertet wird: Aus unserer Sicht wird mit diesem Vergleich genau das bewertet, was Sie hier vorlegen an Nutzenbewertung der Zulassungserweiterung.

Wissenschaftliche Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan/Amendment A07-01 „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag“ am 31. August 2007 im IQWiG

Dr. Beate Wieseler: Die Studie mit dem vorgeschlagenen ersten Design beantwortet doch die Frage, ob das SMART-Regime besser, gleich oder schlechter ist als eine unveränderte Tagesdosierung bei identischem Präparat, bei Budesonid/Formoterol-Fixkombinationen. Das ist die Frage, die beantwortet wird. Sie bewerten ja ein Therapieregime, nicht das Präparat.

Dr. Kai Richter: Es wird der Nutzen von Symbicort SMART bewertet, wie es in dem Auftrag A07-01 vorgesehen ist. Dafür muss die richtige Fragestellung entwickelt werden. Das ist der zentrale Punkt. Wenn es in dem Ergänzungsauftrag um eine Bewertung von Symbicort SMART geht, dann ist es nicht möglich, sich auf die Ursprungsfragestellung zurückzuziehen und Vergleichsarme zu nehmen, die in den Zulassungsstudien nicht berücksichtigt sind.

Henning Anders: Frau Wieseler, wenn ich Ihre Frage richtig verstehe, zielt sie darauf ab, zu sagen, eine therapieregimemäßige Erstattungsentscheidung kann es nicht geben. Das ist ja ein bisschen der Hintergrund Ihrer Frage. Das kann man so natürlich nicht sehen und vertreten. Wenn sich ein gewisses Therapieregime aus welchen Gründen auch immer als überlegen erweist, kann man es natürlich bei der Erstattungsentscheidung berücksichtigen, weil es an einem bestimmten Präparat hängt. Da hat der G-BA hinreichende Möglichkeiten, durch verschiedene Therapiehinweise sicherzustellen, dass gewisse Dinge geschehen oder nicht geschehen. Das ist eine Frage, die gesondert zu diskutieren ist. Zunächst einmal muss der Nutzen festgestellt werden. Wenn der zusätzliche Nutzen festgestellt wird, dann kann man im zweiten Schritt darüber diskutieren, wie man das erstattungsmäßig umsetzt. Diese Frage kann man aber nicht vorwegnehmen. Das kann es nicht sein.

Dr. Beate Wieseler: Ich gebe Ihnen vollkommen recht, dass natürlich Therapieregimeaspekte bei der Entscheidung des G-BA eine Rolle spielen können. Aber der G-BA entscheidet ja über einen Nutzen der Symbicort Formoterol-Fixkombination im Vergleich zu anderen verfügbaren Präparaten. Ich halte es natürlich für möglich, dass das SMART-Regime einen Zusatznutzen im Vergleich zu anderen Präparaten hat, einfach auf Basis dieses Therapieregimes, was das ermöglicht. Aber das ist zu zeigen im Vergleich zu den anderen Präparaten und nicht innerhalb der Fixkombination. Ich muss den potentiellen Zusatznutzen dieses Therapieregimes, dieser Fixkombination zeigen im Vergleich zu einer alternativen Fixkombination.

Dr. Peter Kardos: Ich möchte eine Frage stellen. Sie sagten, Sie wollten Präparate bewerten und nicht Therapieregime. Das verstehe ich. Würden Sie, wenn jetzt herauskommen würden, dass dieses Symbicort SMART, was ja kein Präparat, sondern ein Therapieregime ist, besser ist als alles andere, dann dem Bundesausschuss anraten, so zu entscheiden, dass das Präparat in der Erstattung bleiben kann, egal für welche Indikation? Ich hoffe, Sie verstehen mich. Es wäre ja völlig abgerückt von der täglichen Praxis - ich arbeite ja in der täglichen Praxis; alleine die Idee macht mich unruhig -, wenn jetzt ein Präparat für eine sehr enge Indikation zugelassen wird und für die anderen Indikationen nicht zugelassen wird. Wer kann das kontrollieren, wie der Patient das Präparat nimmt? Es ist schon in meinen Augen eine Katastrophe, dass für COPD keine Entscheidung getroffen wird, aber für Asthma doch. Wir haben mindestens 20 % Mischpatienten, wenn nicht viel mehr. Von der Praxis ist das völlig abgerückt. Das wird, wenn irgendwann eine Entscheidung getroffen ist, für die Praxis nichts hergeben. Die Kontrollgremien könnten dann alles zurückstellen, nur noch die Pneumologen und Hausärzte kontrollieren, ob sie die Budesonid-Kombination nur für SMART oder auch für einen anderen Zweck verschreiben. Das kann ich nicht verstehen.

Dr. Kai Richter: Zurück, Frau Wieseler, zu Ihren Argumenten: Ich kann nicht nachvollziehen, warum Sie einen bestimmten Bereich aus der Bewertung ausblenden. Sie erwähnten auch, dass eine wissenschaftlich bedeutsame Fragestellung zu diesem Vergleich anzustellen ist. Der Vergleich entspricht den momentanen Therapiestandards in der Behandlung von Asthmatikern in Deutschland. Deshalb muss dieser Vergleich mit einbezogen werden und kann die anderen Vergleiche ergänzen. Können Sie noch einmal sagen, warum Sie diesen Vergleich explizit ausblenden wollen? Was ist dafür die Begründung? Um eine umfassende Bewertung zu gewährleisten, müssen alle Vergleiche angestellt werden. Was ist die Begründung dafür, dass dieser Vergleich ausgeblendet wird?

Wissenschaftliche Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan/Amendment A07-01 „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag“ am 31. August 2007 im IQWiG

Dr. Beate Wieseler: Die Begründung ist die Zielsetzung des Berichts. Die Zielsetzung des Berichts ist es, eine Empfehlung abzugeben, die die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses unterstützt. Die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses beziehen sich auf Vergleiche verschiedener Fixkombinationen. Ich kann mit den von Ihnen vorgeschlagenen Vergleichen 1 und 2 die Frage nach einem Zusatznutzen von Budesonid/Formoterol SMART im Vergleich zu anderen Fixkombinationen nicht beantworten. Die kann ich gegebenenfalls mit den vorgeschlagenen Vergleichen 3 und 4 beantworten, wobei wir darüber auch noch im Detail reden müssen. Aber ich möchte einen Vergleich zwischen den verschiedenen Fixkombinationen anstellen, um einen Beleg für den Zusatznutzen einer dieser Fixkombinationen im Vergleich zu anderen zu suchen. Das kann ich nur, indem ich die beiden verschiedenen Fixkombinationen vergleiche. Ich wüsste nicht, wie ich anders als durch den direkten Vergleich der beiden Fixkombinationen den Zusatznutzen eines dieser Präparate belegen kann.

Dr. Kai Richter: Verstehe ich es richtig: Ihr Auftrag ist es nicht, eine Nutzenbewertung von Symbicort SMART durchzuführen, sondern eine spezifische Fragestellung des G-BA zu beantworten?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Nein, das ist nicht richtig, was Sie sagen, Herr Richter. Es ist so, dass die Nutzenbewertung bezüglich des Nutzens definiert werden muss. Ich gebe Ihnen ein Beispiel, nicht aus der Pharmakologie, damit sich niemand hier betroffen fühlt: Wenn Sie zwei Skalpellarten vergleichen, ein Laserskalpell mit einem Stahlskalpell, und Sie wollen wissen, ob mit einem Laserskalpell der Nutzen darin besteht, dass der Blutverlust geringer ist, und Sie wollen das untersuchen an der Operation der Gallenblase, dann können Sie nicht sagen: Endoskopische Operationen mit geringeren chirurgischen Eingriffen mit dem Laser vergleichen wir mit einer offenen Standardoperation, wo wir den gesamten Oberbauch aufschneiden. Man muss die Art der Intervention ähnlich halten. Sonst wird die Art des eingesetzten Werkzeugs nicht beurteilbar. Sie vermischen die beiden dann. Das ist dann die Evaluation multipler Interventionen.

Dr. Kai Richter: Mein Verständnis ist, dass in einem Vergleichsarm ein Therapiestandard betrachtet werden sollte. Wenn dieser Therapiestandard mit dem gleichen Präparat stattfindet, eine unveränderte Tagesdosis mit Fixkombinationen, dann ist das ebenso ein wichtiger Vergleich wie ein Vergleich zu anderen Präparaten. Ein Nutzen sollte bewertet werden im Vergleich zu Therapiestandards. Wenn das das gleiche Präparat ist, so müsste das mit berücksichtigt werden.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Man könnte natürlich auch verschiedene Operationsvarianten betrachten. Aber hier ging es darum, welches Skalpell besser ist, und nicht, welche Operationsvariante besser ist.

Dr. Peter Kardos: Die ganze Diskussion hat nur einen Sinn, wenn letztlich Symbicort SMART, wenn herauskommt, dass es besser ist als alle anderen Kombinationen für diese Fragestellung, isoliert so zugelassen wird für diese einzige Fragestellung. Können wir denn überhaupt Vergleiche anstellen im Hinblick auf eine zukünftige Erstattung mit Präparaten, die off-label wären für diese Indikation? Das können wir gar nicht. Alle sind off-label, weil die SMART-Indikation nur für Budesonid/Formoterol gilt. Warum sitzen wir denn da und diskutieren, wenn letztlich herauskommen wird, es hat einen Nutzen oder keinen Nutzen? Das verstehe ich nicht.

Dr. Thomas Kaiser: Im Berichtsplan sind die Vergleiche aufgeführt. Da sind keine off-label-Vergleiche genannt. Es wird nicht gefordert, dass die anderen Fixkombinationen im Rahmen eines sogenannten SMART-Konzeptes eingesetzt werden. In dem Berichtsplan sind die entsprechenden Sachen aufgeführt.

Es gibt ein ganz grundsätzliches Missverständnis. Der Auftrag ist nicht, den Nutzen der SMART-Erweiterung zu beurteilen, sondern der Auftrag ist, den Nutzen des Präparats zu evaluieren. Da ist es durch die Zulassungserweiterung möglich geworden, dass Ihr Präparat auch in einem anderen Setting eingesetzt wird. Es bleibt aber dabei, den Nutzen des Präparats zu evaluieren im Vergleich zu anderen Präparaten. Das ist die grundsätzliche Fragestellung. Das ist das grundsätzliche Missverständnis.

Wissenschaftliche Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan/Amendment A07-01 „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag“ am 31. August 2007 im IQWiG

Dr. Norbert Banik: Ich habe eine einfache Frage, aber es scheint, dass Herr Kaiser Sie weitgehend beantwortet hat. Ich stelle Sie aber trotzdem. Frau Wieseler, handelt es sich bei Symbicort SMART um eine Fixkombination?

Dr. Beate Wieseler: Ja.

Dr. Norbert Banik: Dann habe ich eine Zusatzfrage: Handelt es sich bei Symbicort um eine Fixkombination?

Dr. Beate Wieseler: Ja.

Dr. Norbert Banik: Dann bin ich der Meinung, dass in Punkt 2 der Vergleich der beiden Fixkombinationen zu adressieren wäre.

Dr. Thomas Kaiser: Es sind dieselben Fixkombinationen.

Dr. Beate Wieseler: Es ist eine Fixkombination. Es ist eine Fixkombination, die in zwei verschiedenen Therapieregimes eingesetzt werden kann. Aber es ist ein Präparat, und wir bewerten ein Präparat, weil der Auftrag die Bewertung der Präparate beinhaltet und nicht die von Therapieregimes.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ich denke, dass die Argumente weitgehend ausgetauscht sind. Das heißt, wir können gleich zum nächsten Punkt kommen. Aber es gibt noch einige Wortmeldungen.

Henning Anders: Die erneut eingeeengte Betrachtung verhindert natürlich eine angemessene Bewertung der wissenschaftlichen Fortschritte, weil Sie natürlich die Indikationserweiterung eines Präparates komplett ausblenden, wenn Sie nur auf das Präparat abstellen. Das heißt, wenn der Therapiestandard eines bestimmten Präparats gesetzt worden ist und innerhalb dieses Präparates wird eine Weiterentwicklung betrieben, welcher Art und in welchem Bereich auch immer, und Sie sagen, diese Weiterentwicklung innerhalb eines Präparates prüfen wir nicht - das sagen Sie ja hier - -

(Dr. Thomas Kaiser: Nein!)

- Doch, das tun Sie. In diesem Fall tun Sie das nicht. Sie sagen, Sie vergleichen die Weiterentwicklung dieses Präparates gegenüber dem Therapiestandard dieses Präparates vor der Weiterentwicklung nicht. Das sagen Sie doch gerade. Das heißt, das blenden Sie aus. Das wird nicht bewertet. Das ist natürlich eine völlige Einschränkung, den Nutzen weiterer medizinischer Entwicklung nicht zu berücksichtigen. Ich will es einfach machen. Ich nehme das Beispiel des Laserskalpells. Ich bin kein Chirurg. Wenn Sie ein Laserskalpell haben, dann kann ich mir leicht vorstellen: Sie entwickeln ein Laserskalpell. Sie stellen fest, es ist nicht besser als das herkömmliche Skalpell. Der Hersteller dieses Skalpells wird sich bemühen, das Skalpell weiterzuentwickeln. Vielleicht hat er ein Jahr später eine Lösung gefunden für dieses Skalpell. Dann kann ich natürlich sagen, dass es eine Verbesserung gegenüber dem Skalpell ist, das es die ganze Zeit gab. Es bleibt ja das gleiche Laserskalpell. Dann können Sie auch nicht sagen: Das berücksichtige ich jetzt aber nicht, weil es immer noch das gleiche Laserskalpell ist.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Aber es ist doch Ihre Forderung, das mit der Standardtherapie zu vergleichen. Insofern müsste man die neue Entwicklung damit vergleichen, was man bisher als das beste Skalpell verwendet hat, und das wäre das Stahlskalpell.

Henning Anders: Aber Sie sagten doch gerade, Sie würden es nicht vergleichen, weil es immer noch das gleiche Laserskalpell ist.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Nein. Ich werde den Verdacht nicht los, dass hier ein grundsätzliches Missverständnis vorliegt.

Henning Anders: Ich glaube, ich habe Sie wirklich gut verstanden. Sie sagen, bei Symbicort gab es ein bisheriges Therapieregime. Es gibt ein neues Therapieregime, mit dem Asthmapatienten anders

Wissenschaftliche Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan/Amendment A07-01 „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag“ am 31. August 2007 im IQWiG

behandelt werden. Ich nehme ein anderes Beispiel. Angenommen, es gibt in Deutschland nur ein Asthmapräparat, von wem auch immer. Dieses Asthmapräparat hat bisher ein gewisses Therapieregime als zugelassen bekommen. Jetzt wird es weiterentwickelt und es gibt ein neues Therapieregime, das - dies unterstelle ich - zu besseren Behandlungsergebnissen bei Patienten führt. Dann haben Sie immer noch ein Präparat; das ist immer noch das gleiche Präparat. Sie haben gerade gesagt, bei einem Präparat würden Sie das nicht berücksichtigen. Das verstehe ich nicht.

Dr. Thomas Kaiser: Ich gehe davon aus, dass der Gemeinsame Bundesausschuss in diesem Fall nicht den Auftrag zu einer vergleichenden Nutzenbewertung mit anderen Asthmapräparaten geben würde, weil es schlicht nicht möglich ist, sondern dann könnte es sein, dass er den Auftrag gibt, zu untersuchen, ob es sich lohnt, das andere Therapieregime einzusetzen. Es hilft nichts, dass fiktive Beispiele, die in die Irre führen, in einer Situation dargestellt werden, die so in Deutschland nicht vorhanden ist. Das hilft nicht weiter bei der Klärung der Fragestellung.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das sind aber interessante Gedankenspiele, wenn es nur ein Präparat und dazu eine Weiterentwicklung eines Präparates in Deutschland mit einem anderen Einsatzgebietes gäbe. Als Beispiel nenne ich eine fixe Dosis eines Kortikoids, auch bei Asthma, mit einer angepassten Dosis Kortikoid. Das ist das gleiche Präparat, aber es wird anders eingesetzt, wie auch feste Dosis Insulin bzw. intensivierte Insulintherapie. Den Fall haben wir ja. Dann kann man verschiedene Dinge untersuchen. Man kann die Struktur der Therapie untersuchen. Man kann untersuchen, wie ein Präparat eingesetzt wird. Und man kann die Therapien untersuchen. Dementsprechend haben wir nicht, als wir die Insuline bewertet haben, wo Sie auch dabei waren, gesagt, dass wir hier eine intensivierte Insulintherapie zum Beispiel mit Analoga mit einer fixen Therapie vergleichen. Sonst würden wir ja die Art der Behandlung untersuchen. Hier geht es aber um die Untersuchung der Präparate. Da muss die Art der Behandlung vergleichbar sein. Sonst untersucht man beides. Sonst ist es eine multiple Intervention.

Henning Anders: Aber dann berücksichtigen Sie nicht das, was die Präparate liefern.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Doch, selbstverständlich. Nur die Struktur der Behandlung muss gleich sein. Noch einmal zum Skalpell: Sie können nicht die eine Operation mit einer anderen Operation vergleichen, also ein Gelenkersatz mit einer Appendektomie, und das eine mit dem einen Skalpell und das andere mit dem anderen Skalpell machen. Sie können dann nicht sagen, das Skalpell ist es, das zu einem geringeren Blutverlust führt. Die Operation muss gleich sei.

Dr. Steffen Wahler: Aber das sind doch fiktive Gedankenspiele, die in die Irre führen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Herr Wahler, Sie sind nicht dran.

Dr. Kai Richter: Sie sprachen gerade von multipler Intervention. Bei dem vorgeschlagenem Vergleichsarm ist es eben keine multiple Intervention, sondern es wird nur eine Variable verändert.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das Regime muss gleich sein. Sonst haben Sie zwei verschiedene Unbekannte.

Dr. Kai Richter: Dazu kann ich nur ganz klar sagen: Wenn Sie einen Effekt einer variablen Dosierung wissenschaftlich nachweisen wollen, dann müssen Sie im Vergleichsarm eine unveränderte Dosierung primär haben. Sie können in der weiteren Folge die Dosierung in dem anderen Arm ändern. Aber das wäre Grundvoraussetzung. Ich glaube, das ist sehr unstrittig.

Auftrag des IQWiG ist es ja auch, den Zusatznutzen von Präparaten, Nutzen für Patienten darzustellen, insbesondere Outcome für Patienten, Lebensqualität, Exazerbationen etc. Wie wollen Sie mit dieser formulierten Fragestellung sicherstellen, dass alles entsprechend berücksichtigt wird und nicht große Bereiche ausgeblendet werden, die für den Patienten aufgrund der neuesten Datenlage erhebliche klinische Relevanz haben?

Wissenschaftliche Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan/Amendment A07-01 „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag“ am 31. August 2007 im IQWiG

Dr. Steffen Wahler: Ich finde es äußerst unfair: Wenn Herr Sawicki ein Beispiel bringt, dann ist es bestens. Und wenn Herr Anders ein besseres Beispiel bringt, das Ihnen vielleicht nicht gefällt, dann sagt Herr Kaiser, dass seien fiktive Gedankenspiele. Was sind denn fiktive Gedankenspiele, die in die Irre führen, das Skalpellbeispiel oder das Beispiel von Herrn Anders, Herr Kaiser?

Dr. Thomas Kaiser: In diesem Fall das von - -

Dr. Steffen Wahler: Sie sagen, das Beispiel von Herrn Sawicki ist ein tolles Beispiel und das Beispiel von Herrn Anders - -

Dr. Thomas Kaiser: Wollen Sie nun eine Antwort haben?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Sie waren ja am Anfang nicht da. Wir haben, bevor Sie kamen, viele fiktive Gedankenspiele gemacht. Wir haben uns auch mit Herrn Banik geeinigt, dass wir auch

(Dr. Steffen Wahler: Lassen Sie doch Herrn Kaiser antworten!)

theoretische Dinge durchgehen.

Dr. Thomas Kaiser: Das Problem, Herr Wahler, ist, dass Sie immer dazwischenreden. Wenn Sie ein wenig Höflichkeit walten lassen würden, dann könnte ich Ihnen antworten.

(Dr. Steffen Wahler: Ich bin so höflich wie Sie!)

Das Beispiel in diesem Fall von Herrn Anders war deswegen irreführend, weil er ein Beispiel gebracht hat, wo es keine Vergleichsinterventionen, keine Therapiealternative gab. Er hat gesagt, es gibt ein Asthmapräparat. In diesem Fall kann man keine vergleichende Nutzenbewertung mit einer Alternative durchführen. Deswegen war es in diesem Fall irreführend, weil wir darüber geredet haben, verschiedene Präparate zu vergleichen. Das Beispiel von Herrn Sawicki war in dem Fall nicht irreführend, weil er von verschiedenen Therapiealternativen geredet hat. Hat das Ihre Frage beantwortet?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Jetzt ist der Verlauf der Diskussion ein bisschen entglitten. Deswegen beende ich jetzt diesen Tagesordnungspunkt. Wir werden darüber jetzt nicht weiter sprechen. Wir werden jetzt auch nicht weiter auf fiktive Beispiele, auch wenn der Anfang noch so interessant war, Herr Banik, eingehen. Das wird nur missverstanden. Von daher machen wir das nicht. Dann machen wir jetzt ganz nüchtern einen Austausch der Punkte, die wir hier fragen. Diese Punkte beantworten Sie dann. Und dann beenden wir hier diese Erörterung.

Wir fahren fort mit:

Tagesordnungspunkt 1 b:

Dosisanpassung in der Vergleichsgruppe

Dr. Beate Wieseler: Da gab es zum einen widersprüchliche Meinungen von Seiten der Atemwegsliga und von AstraZeneca, was in den aktuellen Leitlinien als Therapieschema spezifiziert wird, ob es sich dabei um eine symptomorientierte Dosisanpassung handelt oder ob das eine Festdosierung ist. Die Atemwegsliga interpretiert die Leitlinien dahingehend, dass sie sagt, die normale Asthmatherapie, wie sie da niedergelegt ist, stellt eine symptomorientierte Dosisanpassung dar, weil der Arzt die Möglichkeit hat, abhängig von der Symptomatik des Patienten die Erhaltungstherapie anzupassen. AstraZeneca stellt genau das in Frage und sagt, die leitliniengemäße Asthmatherapie zum jetzigen Zeitpunkt ist nicht symptomangepasst. Vielleicht können Sie beide Ihren Standpunkt noch einmal darlegen.

Dr. Kai Richter: Was aus unserer Stellungnahme hervorgeht, ist im Wesentlichen der Unterschied zwischen einer AMD-Therapie - dem adjustable maintenance dosing - und SMART. SMART ist eine Bedarfstherapie im eigentlichen Sinne. Das heißt, der Patient entscheidet tagaktuell, ob er weitere

Wissenschaftliche Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan/Amendment A07-01 „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag“ am 31. August 2007 im IQWiG

Inhalationen nimmt oder nicht. Das ist die Basis der Zulassungserweiterung. Das ist ganz eindeutig. Es gibt eine Erhaltungstherapie. Dazu gibt es eine reine Bedarfstherapie. In den Leitlinien ist es sicherlich richtig, dass es eine Dosisanpassung geben kann, die in der Regel vom Arzt und nicht vom Patienten durchgeführt wird. Das ist Punkt 1. Punkt 2 ist, dass diese Dosisanpassung nicht jeden Tag erfolgt, sondern nach einem Ablauf von zwei oder drei Wochen. In den Leitlinien sind ganz klar zwei bis vier Wochen und Reduktion der Steroide nach größer/gleich drei Monaten erwähnt. Ich habe jetzt aus den Leitlinien zitiert. Von daher, Frau Wieseler, sehe ich da keinen Widerspruch in den beiden Stellungnahmen, sondern wir haben noch einmal spezifiziert, was genau SMART ist, haben einen Verweis zu den Leitlinien gemacht und haben den Unterschied dargestellt, ob der Patient die Anpassung vornimmt oder ob das der Arzt macht. Natürlich ist es ein wesentliches Element bei Symbicort SMART, dass es der Patient machen kann.

Dr. Peter Kardos: Ich sehe die Situation so: Es ist unbestritten – GINA und deutsche Guidelines -, dass die Therapie symptomatisch vom Arzt geführt wird alle drei Monate usw. Es ist auch unumstritten, dass es Studien gab, wo die Therapie vom geschulten Patienten bei entsprechender Verschlechterung angepasst worden ist. Diese Anpassung dauerte dann - verschiedene Modelle - eine Woche oder zwei Wochen. Ich weiß nicht, ob das einen guten Namen hat. Das ist ja auch eine symptomorientierte Therapie. Alle Therapien sind symptomorientiert.

Die dritte Stufe nach meinem Gefühl ist, wenn der Patient in einer akuten Situation sozusagen als Notfallmedikation die Kortikosteroiddosis anpasst in dem Sinne, dass er nicht nur ein bronchialerweiterndes Mittel, sondern auch ein inhalatives Kortikosteroid nimmt. Diese Notfallsituation ist nicht zu vergleichen mit der Behandlung von gut geschulten Patienten. Vielleicht 30 oder 40 % sind in der Lage, tatsächlich zu folgen, dass sie, wenn es ihnen schlecht geht, ohne den Arzt zu konsultieren, die Dosis verdoppeln oder vervierfachen. Das sind zwei verschiedene Dinge, die hier miteinander verglichen werden. Das ist das, was mich stört.

Dr. Thomas Kaiser: Herr Kardos, ich habe eine Nachfrage. Sie haben eben mit Verweis auf die Leitlinien gesagt, dass die Dosisanpassung symptomorientiert mindestens alle drei Monate stattfindet. Können Sie Situationen beschreiben, wo diese Dosisanpassung auch häufiger stattfindet, auch arztgesteuert?

Dr. Peter Kardos: Ich habe das im Brief auch so geschrieben. Diese Dosisanpassung und drei Monate gelten ja nur bei guter Asthmakontrolle. Wenn die Asthmakontrolle schlecht ist, dann kommt sofort eine Dosisanpassung. Wenn es noch am nächsten oder übernächsten Tag schlecht ist, dann kommt eine zweite Anpassung. Es ist also nur in die eine Richtung nach unten, nicht nach oben.

Dr. Thomas Kaiser: Direkt dazu eine Nachfrage: Was würden Sie dort als Verschlechterung ansehen, die tatsächliche Symptomatik des Patienten oder beim geschulten Patienten auch die Verschlechterung anhand von Messwerten, das heißt mit dem Peakflow?

Dr. Peter Kardos: Ich persönlich bin kein Freund von Peakflow, aber ich würde sagen, die Symptomatik des Patienten und der Verbrauch an Zusatzmedikation.

Dr. Thomas Kaiser: Abgesehen davon, dass Sie persönlich kein Freund von Peakflow sind: Wir reden ja auch davon, was Standard ist oder Standard sein sollte, und vielleicht in der Situation, wo Patienten tatsächlich dieses Peakflow anwenden. Wie würden Sie das sehen?

Dr. Peter Kardos: In einer Notfallsituation, wenn der Patient unterwegs ist und gerade Atemnot hat, hat er ja gar nicht die Möglichkeit, Peakflow anzuwenden. Das ist die Notfallsituation, und das ist SMART. Die andere Geschichte, wenn er fleißig ist und sein Peakflow misst: Selbstverständlich. Das ist diese patientenadaptierte Therapie, was durchaus sinnvoll und sehr gut ist, leider nicht für alle Patienten geeignet.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Sind Ihre Fragen damit beantwortet?

Dr. Beate Wieseler: Zu dem Punkt ja.

Wissenschaftliche Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan/Amendment A07-01 „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag“ am 31. August 2007 im IQWiG

Dr. Kai Richter: Ich wollte bezüglich der Notfalltherapie betonen, dass die Zulassung für Symbicort SMART in der Erhaltungs- und Bedarfstherapie besteht. Das heißt, die Patienten benutzen anstelle ihres normalen Inhalers, den sie in jeder Situation benutzen können und nicht nur in einer von Ihnen beschriebenen Notfallsituation, diesen Inhaler als Rescue- bzw. Bedarfsmedikation. Es geht nicht alleine um die Situation, wenn ein Asthmatiker in einem sehr schlechten klinischen Zustand ist, dass er das nur dann macht, sondern er hat regelmäßig als Bedarfstherapie die Fixkombination.

Ich habe aber noch eine Frage an Sie, Herr Kaiser - wir sind ja beim Punkt Dosisanpassung der Vergleichsgruppe -, weshalb jetzt dieser Punkt wann genau angepasst wird, wie das gesteuert wird, warum das in diesem Zusammenhang für diesen Auftrag von Relevanz ist.

Dr. Thomas Kaiser: Weil dieser Punkt aufgeworfen worden ist von Herrn Kardos als Diskussionspunkt in Dosisanpassung in der Vergleichsgruppe. Dosisanpassung kann ja Höhe, aber auch Zeitintervall bedeuten.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Gibt es weitere Fragen zum Punkt 1 b, Frau Wieseler?

Dr. Beate Wieseler: Wir haben ja eben in den Vergleichsinterventionen, die wir vorschlagen, eine Dosisanpassung gefordert, um einen fairen Vergleich zum Symbicort SMART-Regime durchzuführen. Da kam von GlaxoSmithKline noch die Anmerkung, dass es eine Rolle spielen würde, in welcher Art und Weise diese Dosisanpassung durchgeführt wird. Können Sie das noch einmal ausführen?

Dr. Norbert Banik: Es geht uns darum, dass die Studien, die da herangezogen werden, vom Design so angelegt sind, dass sie wirklich die Dosisadaptation vergleichbar halten, sodass eine Strukturgleichheit in den Studien besteht, sodass nicht sozusagen in einem Arm in festgeschriebenen großen Intervallen nur eine Adaptation per Design vorkommen darf und in dem anderen Arm flexibler, häufiger. Das war unser Punkt, dass es bei der Berücksichtigung der Studiendesigns beachtet wird.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Alle Fragen zu Punkt 1 b beantwortet?

Dr. Beate Wieseler: Ja.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Dann kommen wir zum:

Tagesordnungspunkt 2:

Zielgrößen

Dazu Ihre Fragen, Frau Wieseler.

Dr. Beate Wieseler: Es gab von den Firmen AstraZeneca und Asche Chiesi Vorschläge, weitere Zielgrößen aufzunehmen. Von AstraZeneca kam der Vorschlag, die Kortikosteroiddosis als Zielgröße für diese Bewertung aufzunehmen. Da ist zunächst meine Frage: Halten Sie die Kortikosteroiddosis selbst für einen patientenrelevanten Endpunkt oder halten Sie die für ein Surrogat und - wenn ja - für ein Surrogat wofür?

Dr. Kai Richter: Surrogat in keinem Fall. Ich denke, jeder, der inhalative und orale Steroide kennt, weiß, dass die Nebenwirkungen von Steroiden seit Jahrzehnten bekannt sind. Es gibt genügend Studien, die auch Langzeitwirkungen von Steroiden zeigen. Das heißt, für uns ist die Zielgröße Steroidverbrauch deshalb relevant, weil natürlich in den Leitlinien die möglichst niedrige Steroiddosis für den Patienten erwähnt wird und aus der gesamten medizinischen Literatur hervorgeht, dass sowohl bei inhalativen als auch systemischen Steroiden die Dosis möglichst niedrig zu halten ist. Ich denke, das zeigt sich bei verschiedenen Erkrankungen, nicht nur beim Asthma. Genau aus diesem Grunde ist aus unserer Sicht die Aufnahme des Steroidverbrauchs für den Patienten gerade über eine Langzeitbehandlung - Asthma ist eine chronische Erkrankung - extrem relevant und in keinem Fall ein Surrogatparameter.

Wissenschaftliche Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan/Amendment A07-01 „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag“ am 31. August 2007 im IQWiG

Dr. Peter Kardos: Ich muss ein kleines bisschen widersprechen. Wenn in der Hypertensiologie die numerischen Blutdruckmesswerte für Surrogat gehalten werden, dann können wir ruhig auch die Kortisondosis für ein Surrogat halten. Es wäre wunderbar, wenn man Studien hätte - mir sind keine bekannt -, wo man die verschiedenen Steroide bei Langzeitanwendungen - es geht um Jahrzehnte, nicht um sechs Monate oder zwei Jahre - vergleichen könnte im Hinblick auf Osteoporose Katarakt, Diabetes, Hautprobleme und was auch immer. Diese Studien gibt es nicht. Solange es die nicht gibt, bleibt uns nichts anderes übrig, als das als Surrogatparameter zu nehmen, zumal es ja sehr sichere Hinweise gibt, dass auch inhalatives Kortison dosisabhängige Nebenwirkungen haben wird.

Dr. Beate Wieseler: Ich möchte auf den Beitrag von Herrn Richter zurückkommen. Sie haben ausgeführt, dass Sie die ICS-Dosis für einen patientenrelevanten Endpunkt halten, weil die eben im Zusammenhang mit den Nebenwirkungen steht. Deshalb möchte ich Herrn Kardos beipflichten und sagen: Die Kortikosteroiddosis kann ein Surrogat sein, eben für eine potentielle Nebenwirkung. Ich denke, dass sich das eigentlich auch in Ihrem Beitrag wiedergefunden hat.

Dr. Kai Richter: Das hängt davon ab, Frau Wieseler, wie Sie Surrogat definieren. Surrogat wird leider sehr häufig verwendet, auch in verschiedenen Diskussionen. Wie würden Sie denn Surrogatparameter genau definieren?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das werden wir jetzt nicht diskutieren. Das ist in unseren Methoden dargelegt.

Dr. Kai Richter: Ich habe das nur deshalb gesagt, weil Sie gesagt haben, das gehe auch in meine Richtung. Es hängt sehr von der Definition ab. Es ist wichtig aus unserer Sicht, dass das als Zielgröße mit betrachtet wird.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das ist ein Missverständnis. Valide Surrogate werden als Zielgrößen betrachtet. Es ist nur die Frage, ob das ein direkter patientenrelevanter Endpunkt oder ob es ein Surrogat für einen direkten patientenrelevanten Endpunkt ist. Ein Surrogat ist per se nichts Schlechtes. Es ist nur die Frage, ob es die Frage beantwortet.

Dr. Beate Wieseler: Es gibt noch einen weiteren Vorschlag, nämlich Serum Cortisol als Endpunkt aufzunehmen. Das wurde von Ihnen, Herr Nachtigall, vorgebracht, und zwar eigentlich in zwei Zusammenhängen, zum einen als Surrogat für die Suppression der HPA-Achse und zum anderen als Surrogat für die systemische Wirkung von Kortikosteroiden. Da sprechen Sie wiederum Langzeitsicherheit an. Sie sehen den Serum Cortisol-Spiegel aber schon explizit als Surrogatparameter an?

Dr. Detlef Nachtigall: Das ist absolut richtig wiedergegeben.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Gibt es weitere Aspekte?

Dr. Beate Wieseler: Das wäre zu dem Punkt Zielgrößen zunächst alles.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Dann kommen wir zum

Tagesordnungspunkt 3:

Studientypen

Dr. Beate Wieseler: Die Diskussion zum Thema Studientypen haben wir auch schon beim Projekt A05-13 geführt. Sie haben uns damals Beobachtungsstudien vorgelegt, insbesondere auch solche, die den Einfluss der Fixkombinationen auf die Adhärenz untersuchen sollten. Wir haben in dem Abschlussbericht zu A05-13 explizit dazu Stellung genommen, haben auch für jede einzelne Studie begründet, warum wir

Wissenschaftliche Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan/Amendment A07-01 „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag“ am 31. August 2007 im IQWiG

die für nicht hinreichend ergebnissicher halten, um sie in die Nutzenbewertung einfließen zu lassen. Sie sind jetzt in Ihren Stellungnahmen zum Berichtsplan nicht auf die Argumentation eingegangen. Sie haben auch keine weitere Evidenz zu diesem Themenkomplex vorgelegt. Da ist jetzt meine Frage: Gibt es aus Ihrer Sicht neue Erkenntnisse, warum diese Studien, die Sie jetzt wiederholt eingereicht haben, relevant sind und die notwendige Ergebnissicherheit aufweisen?

Dr. Kai Richter: Mir ist nicht ganz klar, warum Sie jetzt den Bezug zu A05-13 herstellen. Wir diskutieren ja heute den Berichtsplan zu dem weiteren Auftrag. Es ist richtig, dass wir ausführlich über die Studientypen gesprochen haben und Sie dazu Stellung genommen haben. In welchem Zusammenhang steht das jetzt mit diesem Berichtsplan?

Dr. Beate Wieseler: Insbesondere GlaxoSmithKline hat Bezug genommen auf das Projekt A05-13. Wenn ich mich richtig erinnere, wird auch in Ihrer Stellungnahme keine neue Evidenz zu dieser Fragestellung, welche Studientypen verwendet werden, eingereicht, sondern auch Sie beziehen sich auf die Studien, die Sie schon in die Bewertung A05-13 eingereicht haben.

Dr. Norbert Banik: Ich möchte unterstützen, dass wir dieses noch einmal eingebracht haben. Dies haben wir deshalb gemacht, weil wir zwar schon relativ geringe Chancen gesehen haben, dass wir Sie überzeugen werden, weil wir Sie ja schon bei A05-13 nicht überzeugen konnten, aber weil unseres Erachtens ja nur die Meinung steht - das haben Sie ja gerade bestätigt -, überhaupt keine Evidenz zu einer wichtigen Säule dieser Nutzenbewertung, nämlich der über die Compliance vermittelten patientenrelevanten Endpunkte, hier beizutragen oder wenigstens die Evidenz aus den Beobachtungsstudien. Wir meinen eben, es gibt nach wie vor die anderen Studien nicht. Es hilft ja wenig, wie einem bösen Kind zu sagen: Ihr hättet die Studien aber machen können. Deshalb berücksichtigen wir die anderen gar nicht. - Es gibt die Studien nicht. Diese Evidenz liegt vor. Wir meinen, dass diese trotz ihrer methodisch anerkannten höheren Ergebnisunsicherheit als randomisierte kontrollierte Studien einzubeziehen sind, und zwar mit dieser eben höheren Ergebnisunsicherheit. Sie komplett auszuschließen, halten wir nach wie vor für inadäquat. Das adressieren wir hier, weil ja mit diesem Auftrag auch eine Aktualisierung des A05-13 verbunden ist.

Dr. Kai Richter: Die grundsätzliche Position von Herrn Banik möchte ich unterstützen. Es ist unbedingt erforderlich, diese Art von Studien in Betrachtungen mit einzubeziehen. Solange wir nur einen Entwurf des Berichtsplans vorliegen haben - Sie sagten, wir hatten keine weitere Evidenz eingereicht - - Mein Verständnis ist, dass es im Moment um die Methodik im Berichtsplan geht und nicht darum - das kann ein Missverständnis sein -, ob weitere Evidenz vorhanden ist. Ich würde hier keine weiteren Studien einreichen in diesem Stadium. Der Berichtsplan ist vorläufig. Das können wir erst beurteilen, wenn der endgültige Berichtsplan beschlossen ist. Dann würde man sehen, ob weitere Evidenz vorliegt. Hier geht es wirklich um die Diskussion, ob man Beobachtungsstudien akzeptiert oder nicht, völlig unabhängig von der vorhandenen Datenlage.

Dr. Peter Kardos: Sie sagen, Sie wollen neue Studien. Vor einer Woche ist in American Journal of Medicine eine Meta-Analyse über Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance von Bangalore, Columbia University New York erschienen. Eine Meta-Analyse ist natürlich bestenfalls so gut wie die einzelnen Studien. Es geht um Tablettenkombinationen zum Schlucken, sehr übliche Kombinationen. Für mich war diese Studie deswegen interessant, weil es auch zeigt, dass randomisierte prospektive Studien immer eine bessere Compliance bringen als Studien aus Registern, die wir ja vorher hatten - es gibt drei oder vier -. Die randomisierten Studien haben nichts mit real life zu tun. Ich habe bereits beim letzten Mal gesagt, dass, wenn der Patient unterschreibt, er nicht mehr real life ist. Das Problem ist nach wie vor nicht gelöst. Wir sollten uns vielleicht irgendwann einmal zusammensetzen - die Atemwegsliga würde da sehr gerne mitmachen -, um möglichst lebensnahe Protokolle zu entwickeln, wie man Compliance messen kann. Wenn man sich all diese Compliance-Studien anschaut, dann sieht man, dass die Compliance bestenfalls bei 30, 40 % der eigentlich verordneten Dosis liegt. Das ist in diesen Registerstudien so. In den randomisierten Studien liegt dieser Wert bei 23 %, also deutlich niedriger. Wir müssen einfach sehen, dass hier eine Lösung gefunden wird. Solange es keine andere Lösung gibt, kann ich aus einer sehr praktischen Sicht nicht akzeptieren, dass der Aspekt der Compliance bei einem

Wissenschaftliche Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan/Amendment A07-01 „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag“ am 31. August 2007 im IQWiG

Medikament nicht berücksichtigt wird, was bei einer sehr hohen Anzahl von Patienten angewendet wird. Wir blenden da sozusagen 70 % der Effektivität der Medikation aus, wenn wir das nicht berücksichtigen.

Dr. Thomas Kaiser: Eine Antwort auf Ihre Frage, Herr Richter, wie es mit der Evidenz aussieht: Wir möchten natürlich Evidenz für vorgeschlagene methodische Änderungen sehen. Das haben wir ja auch im Formblatt explizit so beschrieben. Wir beschreiben ja, dass Sie möglichst zu zwei Punkten zum vorläufigen Berichtsplan Stellung nehmen sollten, erstens zu vorgeschlagenen methodischen Änderungen aus Ihrer Sicht - dort beschreiben wir explizit unter Verweis auf entsprechende wissenschaftliche Evidenz; das war genau die Nachfrage von Frau Wieseler - und zweitens zu unveröffentlichten Daten. Das war also zur Klarstellung, warum die Frage nach Evidenz.

Dr. Norbert Banik: Ein kleiner Kommentar zur Äußerung von Herrn Kardos: Ich glaube, es ist Ihnen ein falsches Zitat untergelaufen. Wir haben im Zusammenhang mit A05-13 eine Zusammenstellung geliefert, die belegt, dass die Compliance in randomisierten kontrollierten Studien deutlich höher ist und nicht noch niedriger.

Dr. Peter Kardos: Ich habe das falsch gesagt. Das ist genau umgekehrt. Vielen Dank.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das ist uns aufgefallen. Diesen Aspekt haben wir bei den letzten Erörterungen ausführlich diskutiert, ob man Compliance in randomisierten kontrollierten Studien erheben kann und welche Probleme es gibt. Das brauchen wir jetzt nicht zu wiederholen.

Gibt es noch weitere Fragen zu diesem Tagesordnungspunkt?

Dr. Beate Wieseler: In dem Zusammenhang noch ein Hinweis auf eine Arbeit, die auch kürzlich erschienen ist, von Rand in J Allergy Clinical Immunology im April dieses Jahres: Das ist eine randomisierte kontrollierte Studie zur Adhärenz bei Asthmapatienten, die aus meiner Sicht sehr interessante und sehr differenzierte Ergebnisse liefert, die zum einen demonstrieren, dass diese Studien durchführbar sind, und zum anderen untersuchen, inwieweit veränderte Compliance mit veränderten Outcomes einhergeht. Diese Studie zeigt also im Grunde genommen, dass die Fragen, die wir stellen, auch beantwortbar sind.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das können wir Ihnen kopieren, Herr Kardos.

Dr. Peter Kardos: Ich bitte darum.

Ich möchte eine kleine Anmerkung dazu machen. Ich kenne die Arbeit nicht. Aber die randomisierten kontrollierten Compliance-Studien beantworten methodisch vielleicht hervorragend die Frage, wie es bei Patienten ist, die compliant sind, die bereit sind, zu unterscheiden, die in der Lage sind, zu entscheiden, ob sie das machen wollen oder nicht. Das ist ein Teil der in der Praxis anfallenden Patienten. Über den anderen Teil - ich will nicht behaupten, die Majorität, aber ich fürchte es - sagt es gar nichts aus. Dazu gibt es keine Untersuchungen und es kann auch keine geben. Das ist das Dilemma.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Aber es gibt Studien bei Patienten, die non-compliant sind. Es gibt sogar Studien, die randomisiert sind, bei Patienten mit Psychopathien. Es ist schwierig, solche Studien durchzuführen, aber wenn man die Frage, nicht die Größe des Effektes - - Die Größe des Effektes kann hinterher auf der Ebene der praktischen Anwendung in den Praxen unterschiedlich sein. Das ist richtig. Aber die Frage, ob dieses erreicht wird, kann ja im Prinzip nur in einem fairen Vergleich beantwortet werden, und dafür muss man die Patienten einschließen, bei denen überhaupt eine Veränderung dieses Parameters zu erwarten ist.

Dr. Peter Kardos: Wollen Sie davon ausgehen, dass von diesen psychiatrischen Patienten, die in den Studien untersucht worden sind, jeder Patient, der sich in die psychiatrische Praxis verirrt, eingeschlossen werden kann, oder ist da auch eine Selektion, dass nur gewisse Patienten eingeschlossen werden können?

Wissenschaftliche Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan/Amendment A07-01 „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag“ am 31. August 2007 im IQWiG

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das ist richtig. Es ist nur eine Selektion. Bei den Schizophrenie-Studien sind es natürlich die Patienten, die sich zum Beispiel nicht außerhalb einer Möglichkeit der Kommunikation mit dem Arzt befinden. Aber es geht darum, ob man überhaupt eine solche Untersuchung in einem Design durchführen kann, was einen fairen Vergleich berücksichtigt. Das ist möglich. Das ist natürlich schwierig. Überhaupt ist die Arbeit mit Patienten schwierig, wenn man sie in Studien - - Mit Ratten ist es viel einfacher. Vielleicht werden deswegen in Deutschland mehr Studien mit Ratten als mit Patienten gemacht. Aber man muss sich darum bemühen. Man kann sich ja darum bemühen.

Dr. Peter Kardos: Ich halte das für sehr erstrebenswert und sehr interessant. Aber ich stelle noch einmal fest, dass das zwar mit der real life-Situation in der Praxis vielleicht ein bisschen mehr zu tun hat, als es bisher zu tun gehabt hat, aber das deckt nicht dieses Spektrum ab.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das meinte ich auch. Die Größe des Effekts kann anders sein. Aber ob überhaupt der Effekt da ist, das kann man nur in einem Vergleich machen, und dafür brauchen wir eine Vergleichsgruppe.

Dr. Norbert Banik: In dem Punkt der Studientypen verstehe ich Ihre Argumentation wirklich nicht. Denn wir haben nicht heute, sondern andermal festgestellt - das werden Sie sicher unterschreiben -, dass Sie an die Dinge ergebnisoffen herangehen. Wir werden in der Diskussion um die Studientypen immer mit allgemeinen Arbeiten aus dem Felde geschlagen, die in der konkreten Nutzenbewertung überhaupt keine Wertigkeit haben. Das haben Sie das letzte Mal bei A05-13 schon mit den Inhalatoren getan und gesagt, zu Inhalatoren haben wir eine Arbeit gefunden, die sagt, die sind gar nicht unterschiedlich. Jetzt kommen Sie mit irgendwelchen Pillenzähler- Compliancearbeiten, die sagen, da ist etwas, wir haben mit inhalativen Präparaten zu tun. Das ist insofern schon nicht ergebnisoffen, als wir es nie dürften, mit Arbeiten, die in der Nutzenbewertung keine Adäquatheit haben, Ihnen ein Argument zu liefern.

Zweitens kommt immer wieder das Argument hinzu, das ich vorhin schon sagte, in dem konkreten Fall haben wir keine andere Evidenz. Dann möchte ich eine mich irgendwie überzeugende Argumentation hören, warum wir dann die vorhandene Evidenz nicht nehmen wollen und immer wieder darauf verwiesen werden, ihr hättet es ja machen können. Wir stehen aber heute hier am 31. August 2007 und haben diese Daten nicht, und Sie wollen eine Bewertung machen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Richtig. Vielleicht kann ich Ihnen darauf antworten, weil es um eine allgemeine Frage geht, die auch auf andere Bereiche der Institutsarbeit ausstrahlt. Wenn man nicht eine Frage aufgrund valider Daten beantworten kann, dann muss man das so sagen. Man ist ja nicht gehalten, mit schlechten Daten eine Frage zu beantworten, sondern die Frage muss so beantwortet werden, dass sie eine ausreichende Verlässlichkeit zulässt. Wenn man das nicht kann, weil zuverlässige Daten nicht vorliegen, dann geht man nicht auf die Ebene von schlechten Daten, sondern man sagt, man kann es nicht beantworten. Das zu Ihrem zweiten Teil der Frage.

Zum ersten Teil der Frage: Es ist Ihnen natürlich offen und freigestellt, wenn Sie das für sinnvoll halten, auch solche nicht randomisierten Studien im Rahmen des Vorberichts einzureichen. Die werden wir uns auch anschauen. Dann müssten Sie auch begründen, dass es nicht eine beliebige Auswahl ist und warum aus einem solchen Vergleich tatsächlich nicht verzerrte Ergebnisse ableitbar sind. Wenn Sie das so tun, dann werden wir uns das anschauen. Diese Evidenz werden wir dann nicht unberücksichtigt lassen. Aber sie garantiert nicht, dass wir eine qualitativ schlechte Evidenz hier einschließen können. Im Gegenteil, wir wollen es nicht tun.

Dr. Norbert Banik: Zum letzten Punkt: Das haben wir schon einmal getan, nämlich bei A05-13, warum wir das für geeignet und für unverzerrt halten, und zwar im Rahmen des Studiendesigns. Das werden wir gerne wiederholen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das hat uns damals nicht überzeugt.

Dr. Norbert Banik: Es hat Sie nicht überzeugt. Wir versuchen es gerne noch einmal. Dann werden wir das noch einmal einbringen.

Wissenschaftliche Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan/Amendment A07-01 „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag“ am 31. August 2007 im IQWiG

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Es ist halt schwierig, eine qualitativ gute, unverzerrte, nicht randomisierte Studie zu machen. Das ist das Problem. Deswegen hat man ja das Konzept der Randomisierung umgesetzt, weil es eben sehr schwer ist, eine unkontrollierte Kohortenstudie, die keine randomisierte Kontrolle beinhaltet, so zu tun, dass sie eine aussagekräftige Ergebnisbetrachtung erlaubt. Das ist nicht einfach. Aber wenn es so etwas gibt, dann wollen wir das gerne berücksichtigen.

Dr. Norbert Banik: Wir scheuen ja nicht die Schwierigkeiten, aber im Moment gibt es eben keine.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Dann müssen Sie das so sagen, Herr Banik, dass es keine gibt.

Dr. Norbert Banik: Ich denke, da stehen Sie relativ allein, dass man schlechtere Evidenz, wie Sie das nennen, gar nicht betrachten will, weil sie unsicherer ist. Wenn man zum Beispiel Werkzeuge der Leitlinienbewerter nimmt, zum Beispiel das GRADE-Instrument, dann kann man sehr wohl trennen zwischen dem Grad der Empfehlung und der Güte der Evidenz. Aber Sie schließen von vornherein die Evidenz aus und sagen, deshalb kann ich dazu nichts sagen. Eine solche Trennung würde es erlauben, alles einzubeziehen, zu sagen, ich hatte aber nur Daten relativ schwacher Evidenz, und deshalb ist auch meine Empfehlung schwach. Sie beschneiden sich sozusagen immer von vornherein und sagen: Ich will das gar nicht angucken und deshalb gebe ich von vornherein keine Empfehlung oder eine Empfehlung, die sagt, es gibt keine Evidenz. Man könnte durchaus beide Wege gehen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Wir wollen sichere Empfehlungen an den Gemeinsamen Bundesausschuss weitergeben und nicht unsichere Empfehlungen. Man könnte natürlich - das wäre eine mögliche Methodik - Empfehlungen abgeben und sagen, dass die unsicher sind und es auch anders sein könnte. Diesen Weg wollen wir nicht beschreiten, und zwar vor dem Hintergrund, dass wir mehr an Versorgungsforschung in Deutschland in Zukunft fordern wollen und fordern. Wir glauben nicht, dass der Weg ist, schlechtere Evidenz bei der Versorgung unserer Patienten zu berücksichtigen, sondern wir glauben, der Weg ist, bessere Evidenz zu generieren. Vor diesem Hintergrund werden wir uns nicht auf schlechte Daten verlassen und darauf eine Entscheidung über die Patientenversorgung in Deutschland aufbauen und dies dem Gemeinsamen Bundesausschuss empfehlen, sondern - im Gegenteil - wir werden sagen, wir haben hier keine verlässliche Evidenz, weswegen wir fordern, dass wir in diesem Bereich möglichst schnell - das wird zum Teil auch umgesetzt - zuverlässige Studien durchführen. Das ist nicht unbedingt die Aufgabe der Hersteller. Das kann und muss meiner Meinung nach die Aufgabe der gesetzlichen Versicherungssysteme sein.

Dr. Beate Wieseler: Noch eine Anmerkung zu Ihrem Bezug auf die internationale Situation. Auch das NICE hat ja die Fixkombination bewertet und in dieser Bewertung des Nutzens ausschließlich RCTs verwendet.

Uwe Lützelberger: Zu dieser Bemerkung: Ich meine, in gewissen Dokumenten, die auf der NICE-Homepage zu sehen sind - Sie haben recht, in diesem wissenschaftlichen Bericht, in dem die Fragestellung untersucht wurde, die ein wichtiger Teil des NICE-Verfahrens ist, haben die das nicht getan. Aber in den weiteren Verfahren, wo auch die entsprechenden Anhörungen mit Patientenvertretern, Ärztevertretern durchgeführt worden sind, hat das in der vorläufigen Fassung zu einer Erweiterung der Bewertung geführt. Im Gegensatz zu Ihren Schlussfolgerungen sind eben diese Argumente der Compliance bei den Fixkombinationen zum heutigen Wissensstand eingeflossen. Auch die kanadische Behörde, die CCOHTA - das haben wir in unserem Kommentar zum Berichtsplan des vorherigen Hauptauftrages schon geschrieben -, haben in ihrem Fazit zur Bewertung der Fixkombination diese Beobachtungsstudien anerkannt und darauf hingewiesen, dass eine solche Evidenz vorliegt und dass das ein Hinweis darauf sein könnte, dass hier ein höher Nutzen der Fixkombinationen im real life vorliegen dürfte. Das zur internationalen Situation.

Noch eine weitere Bemerkung: Sie haben vorhin den Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses erwähnt. Der Bundesausschuss sieht ja in seiner Verfahrensordnung vor, wenn für eine wichtige Fragestellung keine Evidenz zum Evidenzgrad 1 vorliegt und wenn es um die Frage Fixkombination versus getrennte Gabe der Einsatzsubstanzen geht - das haben wir ja schon diskutiert -, sodass sich

Wissenschaftliche Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan/Amendment A07-01 „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag“ am 31. August 2007 im IQWiG

dieser Zusatznutzen hauptsächlich nur im real life manifestieren kann - also ist das wahrscheinlich eine wichtige Fragestellung -, auch auf niedrigere Evidenz zurückzugreifen und zu schauen, welche Hinweise dort vorliegen, natürlich mit entsprechenden weitergehenden Begründungen. Aber Sie müssen natürlich - so verstehe ich das Verfahren - als der wissenschaftliche Berater des Bundesausschusses wenigstens diese Evidenz vorlegen und ihn darauf hinweisen, dass es sie gibt, damit er sie bewerten und seine Verfahrensordnung entsprechend leben kann. Wenn Sie von vornherein diese Dinge ausschließen, dann ist es in dem Sinne des Verfahrens nicht vollständig.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Dem wird ja insofern Rechnung getragen, als dass Sie dann in Ihrer Stellungnahme diese Evidenz zitieren können. Sie können ja auch begründen, warum Sie diese Evidenz, obwohl sie nicht einem verlässlichen Studiendesign entsprungen ist, für zuverlässig halten. Diese Stellungnahme, sofern sie zum richtigen Zeitpunkt bei uns vorliegt, wird ja dem Abschlussbericht beigefügt. Dadurch wird der Gemeinsame Bundesausschuss ja darüber informiert. Aber es ist etwas anderes, wenn wir auf dieser Ebene uns Ihre Meinung zu eigen machen und sagen, wir stehen dahinter. Das müssen Sie uns überlassen, dass wir dies prüfen. Wenn wir die Argumente nicht für überzeugend finden, dass sich daraus abgeleitete Aussagen so sicher treffen lassen, dann werden wir dies nicht tun.

Dr. Norbert Banik: Aber im IQWiG-Methodenpapier sagen Sie dasselbe, dass Sie so vorgehen wollen. Insofern hat mich das vorhin schon überrascht, dass Sie gesagt haben, Sie wollen das gar nicht, weil Sie Ihren Auftrag anders sehen. Im Methodenpapier steht, Sie gehen auf andere Evidenzgrade, wenn - -

Dr. Thomas Kaiser: In begründeten Fällen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Wir gehen nicht auf alle Evidenzgrade.

Dr. Norbert Banik: Sie machen das nicht, weil Sie nur sichere Empfehlungen geben wollen. Das ist schon ein Unterschied.

Dr. Thomas Kaiser: Das widerspricht sich nicht.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Es kann sein, dass unsere Methoden in dem Methodenversion 2.0 in manchen Punkten, wie sie zusammengefasst wurden, nicht ganz verständlich sind. Sie sind ab und zu missverstanden worden. Wir arbeiten gerade daran, die Version 3.0 so zu formulieren, dass solche Missverständnisse nicht auftreten. Aber das meinten wir nicht, Herr Banik.

Dr. Peter Kardos: Ich sehe ein Problem auf uns praktisch tätige Ärzte herunterprallen. Sie sagen, Sie werten nur 1 a-Evidenz und alles andere lassen Sie beiseite, weil das nicht sicher ist. Das mag aus versorgungsforschungstechnischen Aspekten richtig sein. Wenn ich aber davon ausgehe, dass Ihre Empfehlung, die Sie ja dem Gemeinsamen Bundesausschuss geben, umgesetzt wird, dann kommen die verordnenden Ärzte in eine Situation, die nicht zu lösen ist, in eine Zwickmühle. Ich habe nämlich einerseits dann die Möglichkeit, nur ein Präparat mit 1 a-Evidenz zu verordnen. Der Gesetzgeber verhindert ja politisch, dass der Patient - auch eine interessante Geschichte - draufzahlen kann. Ich kann nicht mehr den Leitlinien und den internationalen Empfehlungen folgen, wo ja auch niedrigere Evidenzgrade berücksichtigt worden sind. Die American Thoracic Society hat vor ein paar Monaten ein Dokument nach langen Sitzungen herausgegeben, wo sie sagen, sie werden in der Zukunft nur noch zwei Evidenzgrade, nämlich ja oder nein, berücksichtigen, was ich vielleicht gar nicht so schlecht finde. Der Patient sitzt mir als Verordnender gegenüber und ich weiß, nach GINA, deutschen und britischen Leitlinien müsste ich eigentlich so verordnen - in der Zulassung steht es auch so -, aber ich darf so nicht verordnen. Wie komme ich aus dieser Zwickmühle heraus?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Sie kommen aus dieser Zwickmühle dann heraus, wenn es tatsächlich möglich sein wird, Präparate, die zugelassen sind, aber keinen Zusatznutzen bieten bzw. diesen Zusatznutzen nicht belegt haben, auch in Zukunft bezüglich ihres Preises zu beurteilen. Das heißt, der Gemeinsame Bundesausschuss bzw. in diesem Fall der Spitzenverband Bund wird sagen, solche Präparate, für die kein Zusatznutzen belegt ist, der aber möglich sein kann, dürfen halt nicht mehr kosten als die Präparate, für die der gleiche Nutzen belegt ist. Gegebenenfalls wird das der Spitzenverband so

Wissenschaftliche Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan/Amendment A07-01 „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag“ am 31. August 2007 im IQWiG

sagen. Dann wird es darum gehen, ob die Hersteller ihre Preise senken. Wenn sie das nicht tun, dann müssen die Patienten tatsächlich zuzahlen. So könnte momentan eine Entwicklung aussehen. Im Moment ist in Deutschland vor diesem Hintergrund ja noch nie ein Präparat ausgeschlossen worden.

Dr. Peter Kardos: Das ist derzeit ja nicht der Fall. Im Gegenteil: Selbst wenn der Patient beabsichtigen würde, draufzuzahlen, er darf es nicht wegen der Rabattierungsverträge.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Zuzahlen darf er nicht, aber sich das Präparat kaufen, das kann er schon. Sie können ihm ja ein Privatrezept ausstellen.

Dr. Peter Kardos: Das ist jetzt eine andere Diskussion. Das ist beinahe unmöglich. Der Patient geht natürlich mit dem Privatrezept zur Krankenkasse und das landet wieder bei mir. Das sind praktische Dinge, die von der täglichen Arbeit nicht wegzudenken sind.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das ist richtig. Das ist ein Problem.

Dr. Tatjana Heinen-Kammerer: Sie haben eben gesagt, das Niveau der Compliance ist nicht mit RCTs abbildbar, sondern wenn, dann für die Vergleichstherapien ein niedrigeres Niveau, weil wir ja schon festgestellt haben, die Compliance ist in RCTs höher, und dementsprechend kann die nicht den Versorgungsalltag abbilden. Ist das richtig?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Nein. Ich habe gesagt, dass die Größe des Effekts auf unterschiedlichen Ebenen unterschiedlich sein kann. Ob Sie überhaupt einen bestimmten Effekt haben, das müsste man erst einmal in einer adäquat kontrollierten Studie nachweisen.

Dr. Tatjana Heinen-Kammerer: Sie stimmen doch zu, dass die Compliance im Versorgungsalltag geringer ist als in RCTs, wo ich ein selektives Patientengut habe, wo ich also bestimmte Patienten habe, die bereit sind, an einer Studie teilzunehmen. Dementsprechend - das zeigt ja auch die Erfahrung - gibt es dort Unterschiede.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: In der Regel mag das so sein. In der Praxis wird es davon abhängen, welche Studie Sie in welchem Versorgungssetting machen. Wenn Sie eine Untersuchung in einer niedergelassenen Praxis machen und Sie selektieren nur Patienten, von denen der Arzt sagt, das sind meine besten Patienten, die nehmen immer alles und messen täglich fünfmal den Peakflow, dann sieht das anders aus als bei anderen Patienten. Und wenn Sie eine nichtkontrollierte Studie in der Universität von Osaka mit Patienten machen, die überhaupt nicht zurechtkommen, dann kann sie ruhig unkontrolliert sein, aber sie wird nicht den Versorgungsalltag in Deutschland abbilden. Sie verwechseln die Ebenen. Das, was die Patienten beschreibt, ist nicht das, was das Studiendesign beschreibt. Das sind zwei ganz unterschiedliche Ebenen. Dass die Hersteller natürlich erst einmal in ihre Studien primär compliant Patienten einschließen, damit sie einen Effekt des Präparates nachweisen können, ist eine Nebenwirkung dessen, wie Sie als Hersteller mit der Untersuchung Ihrer Präparate vorgehen, aber das ist kein Problem der Wissenschaft.

Dr. Tatjana Heinen-Kammerer: Sie sagen, es sind verschiedene Ebenen. Die Ebene ist ja, dass der Versorgungsalltag im Rahmen von Studien sehr schwer abbildbar ist, gerade bei RCTs oder pragmatic trials. Meine Frage ist jetzt: Gibt es eine Studie, die die Annahme stützt, dass ich das überhaupt damit tun kann?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Sie brauchen den Versorgungsalltag nicht abzubilden. Wenn Sie den Versorgungsalltag abbilden wollen, dann kommt es auf die Frage an. Wenn Sie also wissen wollen, wie viele Patienten mit schweren Asthmaanfällen sich in niedergelassenen Arztpraxen befinden, dann brauchen Sie keine kontrollierte randomisierte Studie, dann müssen Sie eine zufällige Stichprobe von den Patienten machen, die Sie dann adäquat untersuchen müssen. Sie verwechseln immer die Fragestellungsebenen. Es geht darum, einen Effekt zu zeigen. Um in der Wissenschaft einen Effekt zu zeigen, brauchen Sie immer eine Vergleichsgruppe. Sie können nicht messen, wenn Sie nicht wissen, wogegen Sie messen.

Wissenschaftliche Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan/Amendment A07-01 „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag“ am 31. August 2007 im IQWiG

Dr. Tatjana Heinen-Kammerer: Herr Sawicki, im Moment habe ich eher den Eindruck, dass Sie verwechseln, wo ich eigentlich hin wollte. Ich wollte nicht in Richtung Wirksamkeit, sondern in Richtung Compliance. Die Compliance ist etwas, was man ja nur im Alltag hat.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Aber Sie wollten doch die Wirksamkeit bezüglich der Compliance behandeln.

Dr. Tatjana Heinen-Kammerer: Nein, ich wollte zu der Aussage, dass die Compliance in randomisierten kontrollierten Studien nicht so hoch ist wie im Alltag.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ja, weil Sie Patienten mit einer höheren Compliance einschließen. Wenn Sie andere Patienten einschließen, die non-compliant sind, wenn Sie zu Herrn Kardos oder zu anderen Leuten gehen und sagen, gib mir bitte deine schlechtesten Patienten, und machen damit eine randomisierte kontrollierte Studie, dann werden Sie eine geringere Compliance haben. Es kommt darauf an, welche Patienten Sie einschließen. Das sind die Einschlusskriterien. Das hat mit dem Studiendesign überhaupt nichts zu tun.

Dr. Tatjana Heinen-Kammerer: Das sehe ich völlig anders.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Aber das sehen Sie falsch.

Dr. Tatjana Heinen-Kammerer: Wenn Sie nur auf RCTs fokussieren, dann bedeutet das ja, dass Sie davon ausgehen, dass sich die Compliance im Alltag linear verhält. Das heißt, das, was ich in der RCT sehe, ist im Verhältnis nur auf einem anderen Niveau im Alltag.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ob die Patienten compliant oder nicht compliant in der Studie sind, hängt von Einschlusskriterien und nicht vom Studiendesign ab. Sie können eine unkontrollierte Fallkontrollstudie mit vollständig uncompliant oder ganz compliant Patienten machen. Es kommt darauf an, wen Sie einschließen, und nicht, welches Studiendesign Sie haben. Das ist doch klar. Ich weiß nicht, warum Sie das nicht verstehen.

Dr. Kai Richter: Ich möchte das kommentieren. Vom Studiendesign hängt es natürlich auch ab. Wenn Sie eine Studie haben, wo Sie den Patienten jede Woche oder jeden zweiten Tag einbestellen, dann haben Sie natürlich ein völlig anderes Verhalten des Patienten. Es sind also nicht nur die Einschlusskriterien, sondern mit Sicherheit auch das Studiendesign, was einen erheblichen Einfluss auf das Verhalten des Patienten hat.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Jetzt missverstehen Sie bewusst oder unbewusst das, was ich mit Studiendesign meine. Mit Studiendesign meinte ich nicht, wie häufig Sie die Patienten nachuntersuchen. Das ist natürlich etwas, was auch zum Studienprotokoll gehört. Ich meinte damit - das können Sie nicht missverstanden haben -, ob Sie eine randomisierte Kontrollgruppe mitführen oder nicht.

Henning Anders: Einen kurzen Kommentar, weil Sie sagten, das hat es bisher noch nicht gegeben, dass ein Patient aufgrund einer Nutzenbewertung nicht gezwungen worden wäre, zuzahlen. Wir alle kennen ein Beispiel, nämlich Sortis. Da hat es ja auch eine Nutzenbewertung gegeben. Die ist nur nicht beim IQWiG, sondern seinerzeit beim G-BA gelaufen. Der Preis wurde nicht abgesenkt, und es sind Patienten jetzt da, die zuzahlen. Insofern gibt es das, und es wird in Zukunft leider sicherlich auch mehr geben müssen.

Ich habe eben einen Satz von Ihnen, Herr Sawicki, aufgenommen, der mich etwas mit Sorge erfüllt. Sie sagten - das ist sicherlich ein berechtigtes Anliegen, das das IQWiG vertreten kann -, dass Sie die Versorgungsforschung in Deutschland stimulieren, anregen müssen, dass da mehr geschehen muss und dass das nicht nur die Hersteller, sondern auch andere sein können. Das ist ein Anliegen, dass Sie sicher gut vertreten können. Aber das Instrument der Nutzenbewertung, das ja gewissen Kriterien zu folgen hat und einem gewissen Auftrag zugrunde liegt, ist natürlich nicht das Spielfeld, das sich dafür eignet, eine

Wissenschaftliche Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan/Amendment A07-01 „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag“ am 31. August 2007 im IQWiG

solche Forderung zu stellen. Das heißt, wie Sie es gerade gesagt haben, gewisse Evidenzgrade nicht oder nur unter sehr eingeschränkten Kriterien zu berücksichtigen, um damit eine Versorgungsforschung anzuregen, vermengt zwei Dinge, die nicht zueinander gehören und nichts miteinander zu tun haben. Ich denke, Sie sollten sehen, dass Sie das eine vom anderen sehr deutlich trennen. Sie können natürlich eine politische oder wünschenswerte Forderung stellen. Das ist Ihr gutes Recht. Da werden Sie auch viele finden, die Sie unterstützen. Da sind auch viele Hersteller dabei, diese Dinge anzugehen. Sie wissen besser als ich, dass das nicht mal eben gemacht ist, sondern dauert. Heute und hier geht es darum, die Nutzenbewertung zu einem bestimmten Tag auf einer bestimmten Evidenzbasis herzustellen. Es wurde ja sehr deutlich ausgedrückt, was das heißt. Ich denke, wir sollten uns sehr davor hüten - das entnehme ich Ihren Worten -, wir restriktieren uns hier an dieser Stelle, damit nun andere Dinge geschehen, die aus Ihrer Sicht wünschenswert sind. Ich bitte, darüber nachzudenken, ob das Ihr Auftrag sein kann.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Dies haben Sie wie so häufig bewusst oder unbewusst falsch verstanden. Ich habe gesagt, dass wir gegenüber unserem Auftraggeber keine unsicheren Antworten abgeben wollen und dass wir eine Notwendigkeit sehen, dort, wo solche sicheren Antworten nicht möglich sind, das dem Auftraggeber mitzuteilen verbunden mit der Empfehlung, in diesen Bereichen zusätzliche Forschung zu machen. Das sieht auch die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses vor. Der Gemeinsame Bundesausschuss kann Beschlüsse aussetzen, wenn es Hinweise dafür gibt, dass in absehbarer Zeit diese Fragen beantwortet werden. So strukturieren wir unsere Berichte und so werden wir das auch zukünftig tun, weil das eine korrekte Nutzenbewertung ist. Das hat mit der politischen Forderung gar nichts zu tun. Aber das sind allgemeine Diskussionen, die wir hier nicht führen wollen.

Wir haben nun den Tagesordnungspunkt 3 abgeschlossen und kommen zum

Tagesordnungspunkt 4:

Verschiedenes

Gibt es Wortmeldungen?

Dr. Peter Kardos: Meine Frage zum ersten Punkt - das gehört nicht strikt dazu - ist immer noch nicht beantwortet. Wie werden wir in der Praxis damit leben, dass 20 % der Patienten ein Präparat, das für eine enge gewisse Indikation zugelassen ist, auf Kassenrezept haben können und 80 % nicht? Das sind die Folgen der hier durchgeführten Arbeiten und Diskussionen. Letztlich wird eine völlig unpraktikable Lösung daraus. Das ist meine Befürchtung.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das ist eine gesundheitspolitische Frage, die wir im Rahmen dieser Erörterung nicht beantworten können. Ich sehe Ihre Sorge um die Patienten, dass durch bestimmte Vorgänge auf den Entscheidungsebenen die Behandlung der Patienten beeinflusst werden kann, in welche Richtung auch immer. Sie befürchten eine negative Beeinflussung. Das hat mit der Bewertung des Nutzens von Medikamenten gar nichts zu tun, sondern wir müssen dem Entscheidungsgremium zuverlässige Antworten auf seine Fragestellungen liefern. Er kann dann gegebenenfalls davon begründet abweichen. Er kann bestimmte Dinge vorsehen - das wird er auch tun -, die eine Verschlechterung der Patientenversorgung vorbeugen. Das hat aber mit dem Berichtsplan zu dieser Behandlung der Patienten nichts zu tun.

Dr. Peter Kardos: Ich spreche nicht von einer Verbesserung oder einer Verschlechterung. Ich spreche von einer unkontrollierbaren Verkomplizierung der Versorgung auf der Ebene der primären und sekundären Versorgung, was natürlich letztlich zulasten der Qualität geht, weil der Arzt nur eine bestimmte Arbeitszeit hat. Diese Geschichte, 20 % dürfen es haben und 80 % nicht, ist eine solche Unterscheidung, die in der Praxis nicht kontrollierbar ist. Dann fragt man sich als praktischer Arzt: Wozu sitzt man hier und wozu arbeitet IQWiG, wenn letztlich ein Chaos auf der Ebene der Versorgung dabei herauskommt?

Wissenschaftliche Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan/Amendment A07-01 „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag“ am 31. August 2007 im IQWiG

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Wir beantworten hier die Frage, ob das Präparat A oder das Präparat B einen Zusatznutzen hat. Das ist die Antwort. Die weiteren Implikationen daraus, die sich auf die Arbeit in der Praxis beziehen, liegen außerhalb dieser Bewertung. Das kann es auch gar nicht sein. Wir können die Auswahl der Studien, die wissenschaftliche Methodik nicht danach ausrichten, welche Implikationen es gegebenenfalls auf die praktische Behandlung haben könnte. Aber das ist eine wichtige Frage, nur die Ebene ist nicht richtig.

Dr. Kai Richter: Eine Frage zum Punkt 1.4 „Zusammenführung der Bewertung“, Auftrag A05-13 und der Auftrag A07-01: Dort hätte ich die Nachfrage zur Konkretisierung, wie diese Zusammenführung genau stattfinden wird. Es ist ja so, dass beide Aufträge nach unterschiedlichen Verfahren behandelt wurden. Zum Beispiel haben wir bei A05-13 nicht so wie jetzt keine Möglichkeit gehabt, den Berichtsplan zu kommentieren, dazu Stellung zu nehmen. Insbesondere wollte ich fragen, wie die Fragestellung zu A05-13 aktualisiert wird. Das ist ja in dem Entwurf des Berichtsplans erwähnt. Bedeutet das, dass zu A05-13 ein neuer Vorbericht vorgelegt wird? Ist es möglich, dazu nähere Informationen zu bekommen?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Das Verfahren zu der ersten Bewertung ist abgeschlossen. Das wird nicht neu aufgerollt. Aber es werden Aspekte daraus in diesem Verfahren berücksichtigt.

Dr. Kai Richter: Nach welcher Vorgehensweise? In welchem Rahmen der Vorgehensweise wird das geschehen? Das ist ja im Methodenpapier so nicht vorgesehen. Gibt es dafür eine transparente, nachvollziehbare Vorgehensweise?

Dr. Beate Wieseler: Wie Herr Sawicki bereits gesagt hat, ist das A05-13-Projekt abgeschlossen. Wir nehmen im Rahmen von A07-01 eine Aktualisierung der Ergebnisse vor. Die Fragestellungen sind ja identisch. Insofern ist natürlich keine Änderung einer Methodik notwendig. Sie haben ja außerdem zu der Methodik von A07 hier die Möglichkeit der Stellungnahme erhalten.

Dr. Kai Richter: Sie sagen, das Verfahren ist abgeschlossen, was man erst einmal zur Kenntnis nehmen muss. Sie haben eine Situation, dass Sie in ein bereits abgeschlossenes Verfahren, das für Sie komplett erledigt ist, den neuen Auftrag hineinbringen. Da ist uns nicht klar, wie das genau geschehen soll. Wenn man das Verfahren öffnen und die Fragestellung ergebnisoffen zusammenführen würde, das ist aus unserer Sicht etwas völlig anderes, als wenn Sie sagen, der eine Auftrag ist abgeschlossen und es werden in irgendeiner Weise die Ergebnisse von A07-01 zu einer Gesamtbewertung dort mit hineingeführt. Da muss ich sagen, dass von der methodischen Vorgehensweise her wir das nicht als transparent und nachvollziehbar empfinden, wie das genau geschehen wird. Meine Frage habe ich auch nicht so konkret beantwortet bekommen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Dann will ich sie konkret beantworten. A05-13 ist abgeschlossen. Dieses Verfahren hat ein Fazit, ein Ergebnis. Dieses Ergebnis wird zur Grundlage gelegt für diese Bewertung. Die weitere Vorgehensweise ist hier im Berichtsplan beschrieben. Was ist Ihnen daran unklar?

Dr. Kai Richter: Es ist ja keine Aktualisierung von A05-13, sondern es ist ein neuer Auftrag.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Es ist ein neuer Auftrag.

Dr. Kai Richter: Jetzt wird das zusammengeführt. Der eine ist abgeschlossen, der andere läuft. Mich interessiert einfach, wie nachher die Zusammenführung geschehen soll. Das ist methodisch nicht abgebildet.

Dr. Thomas Kaiser: Wir nehmen diese Anregung auf und werden bei der Überarbeitung des Berichtsplans das berücksichtigen und konkreter darstellen.

Dr. Norbert Banik: Ich habe eine Frage zu dem Gesamtauftrag. Sie haben gerade zu Herrn Kardos gesagt, wir vergleichen hier Präparat A mit B. Genau das tun wir ja bei diesem Auftrag nicht, sondern bei dem Vergleich der fixen Kombinationen Kortikosteroide langwirksamer Beta-Mimetika mit der freien

Wissenschaftliche Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan/Amendment A07-01 „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag“ am 31. August 2007 im IQWiG

Kombination der gleichen Substanzen haben wir es ja von Anfang an, von A05-13, zu zwei Dritteln damit zu tun, dass wir im Grunde genommen nur Regimes vergleichen. Das ist jetzt der Rückgriff auf den Punkt 1 a, den wir nicht ganz zu Ende diskutiert haben. Wir vergleichen also zu zwei Drittel Regimes und zu einem Drittel Substanzen. Sehe ich das richtig?

Dr. Thomas Kaiser: Nein.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Wir kommen jetzt aber nicht zurück zum Tagesordnungspunkt 1.

Dr. Thomas Kaiser: Das ist der Unterschied zwischen Regime, Präparat, Substanz. Wir vergleichen keine Wirkstoffe, sondern die Präparate.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki: Ich sehe keine Wortmeldungen mehr. Dann haben wir damit die Erörterung abgeschlossen.

Ich bedanke mich für die Beiträge und wünsche allen eine gute Heimreise. Wir werden uns bestimmt bei der Erörterung des Vorberichts wiedersehen.