

**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 Vorbericht**

Auftrag A07-01  
Version 1.0  
Stand: 22.08.2008

# 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 zu Projekt A05-13 (selbes Thema) aufgrund von Neuzulassungen von Kombinationspräparaten sowie Zulassungserweiterungen bekannter Kombinationen

**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.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>iv</b>
<b>1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Würdigung der Stellungnahmen.....</b>	<b>2</b>
<b>3 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden .....</b>	<b>3</b>
<b>3.1 Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen.....</b>	<b>3</b>
<b>3.2 Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen .....</b>	<b>5</b>
<b>3.3 Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern an der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige, externe Reviewer) .....</b>	<b>5</b>
<b>4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....</b>	<b>8</b>
<b>4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung .....</b>	<b>8</b>
<b>4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung .....</b>	<b>9</b>
<b>4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung.....</b>	<b>10</b>
<b>Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen.....</b>	<b>43</b>

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BDP	Beclometasondipropionat
CFC	Chlorofluorocarbon
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DPI	Pulverinhalator (engl. Dry Powder Inhaler)
FCKW	Fluorchlorkohlenwasserstoff
FEV <sub>1</sub>	Einsekundenkapazität (engl. Forced Expiratory Volume in 1 Second)
Form	Formoterol
HFA	Hydrofluoroalkane
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MDI	Dosieraerosol (engl. Metered Dose Inhaler)
pMDI	Dosieraerosol (engl. pressurized Metered Dose Inhaler)
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (engl. Randomised Controlled Trial)

## **1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses**

Am 09.06.2008 wurde der Vorbericht in der Version Nr. 1.0 vom 31.05.2008 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 07.07.2008 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 9 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 23.07.2008 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Kapitel 4.3.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) veröffentlicht.

## **2 Würdigung der Stellungnahmen**

Die einzelnen Stellungnahmen wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente wurden im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts gewürdigt. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zur allgemeinen Institutsmethodik, zur Aufgabe des Instituts, zu rechtlichen Vorgaben für das Institut etc., angesprochen. Auf diese letztgenannten Punkte wurde im Rahmen der projektspezifischen Würdigung der Stellungnahmen nicht weiter eingegangen.

Der Abschlussbericht wurde unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) veröffentlicht.

### 3 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

#### 3.1 Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation / Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Asche Chiesi GmbH	Demgensky, Carsten	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Asche Chiesi GmbH	Körner, Joachim, Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Asche Chiesi GmbH	Nachtigall, Detlef, Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
AstraZeneca GmbH	Anders, Henning	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
AstraZeneca GmbH	Holler, Dirk, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
AstraZeneca GmbH	Richter, Kai, Dr.	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	Lietz, Christine	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	Sickmüller, Barbara, Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Atemwegsliga	Kardos, Peter, Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Deutsche Atemwegsliga	Wettengel, Ralf, Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Atemwegsliga	Worth, H., Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein



Deutscher Allergie- und Asthmabund e. V. (DAAB)	Voigtmann, Ingrid, Dipl.-Ing.	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	Banik, Norbert, Dr.	ja	ja	nein	nein	ja	ja	ja	nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	Lützelberger, Uwe	ja	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	Trautmann, Marion, Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja	ja	nein
Janssen-Cilag GmbH	Giesecke, Thorsten, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein
Janssen-Cilag GmbH	Mehnert, Angelika, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein
Janssen-Cilag GmbH	Torfs, Koen	ja	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein
Novartis Pharma GmbH	Baier, Monika, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Novartis Pharma GmbH	Färber, Lothar, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Novartis Pharma GmbH	Buschmeier, Bärbel, Dr. <sup>a</sup>	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Novartis Pharma GmbH	Krippner, Felix	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Heinen-Kammerer, Tatjana, Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Thole, Henning	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Wahler, Steffen, Dr.	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein

a: Teilnahme an der Erörterung in Vertretung

### 3.2 Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen

Von Privatpersonen sind keine frist- und formgerechten Stellungnahmen eingegangen.

### 3.3 Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern an der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige, externe Reviewer)

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Richter, Bernd, Priv.-Doz. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Schäfer, Torsten, Prof. Dr.	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 Firma<sup>1</sup> abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut<sup>2</sup> finanziell profitieren könnte?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt<sup>3</sup> 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?<sup>4</sup>

*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?

---

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

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

<sup>4</sup> 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 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

##### 4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma
Anders, Henning	AstraZeneca GmbH
Baier, Monika, Dr.	Novartis Pharma GmbH
Banik, Norbert, Dr.	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Buschmeier, Bärbel, Dr.	Novartis Pharma GmbH
Heinen-Kammerer, Tatjana, Dr.	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.
Holler, Dirk, Dr.	AstraZeneca GmbH
Kaiser, Thomas, Dr.	IQWiG
Kardos, Peter, Dr.	Deutsche Atemwegsliga
Kochlowski-Ress, Annette	IQWiG
Kölsch, Heike, Priv.-Doz. Dr.	IQWiG
Krippner, Felix	Novartis Pharma GmbH
Lietz, Christine	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.
Lützelberger, Uwe	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Mehnert, Angelika, Dr.	Janssen-Cilag GmbH
Nachtigall, Detlef, Dr.	Asche-Chiesi GmbH
Richter, Bernd, Priv.-Doz. Dr.	Externer Reviewer
Richter, Kai, Dr.	AstraZeneca GmbH
Rörtgen, Thilo	Protokollant
Sawicki, Peter T., Prof. Dr.	IQWiG (Moderation)
Schäfer, Torsten, Prof. Dr.	Externer Sachverständiger
Sickmüller, Barbara, Prof. Dr.	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.
Skipka, Guido, Dr.	IQWiG
Torfs, Koen	Janssen-Cilag GmbH
Trautmann, Marion, Dr.	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Voigtmann, Ingrid, Dipl.-Ing.	Deutscher Allergie- und Asthmabund e. V. (DAAB)
Wahler, Steffen, Dr.	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.
Wettengel, Ralf, Prof. Dr.	Deutsche Atemwegsliga
Wieseler, Beate, Dr.	IQWiG

## 4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
<b>TOP 1</b>	Anwendbarkeit von Studien mit nicht zugelassenen Formulierungen bzw. Inhalern – Einschluss der Studie CT-03 400 BDP/ 24 Form HFA MDI vs. 1000 BDP CFC MDI + 24 Form DPI – Fixkombination MDI vs. Fixkombination DPI
<b>TOP 2</b>	Auswertungen zu Exazerbationen – Vergleichbarkeit von Definitionen in verschiedenen Studien – Darstellung der Meta-Analysen
<b>TOP 3</b>	Adäquater Vergleich der Interventionen in der Studie Vogelmeier 2005?
<b>TOP 4</b>	Verschiedenes

### 4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

**Moderator Peter T. Sawicki:** Guten Tag, meine Damen und Herren! Fast alle waren schon einmal hier; insofern kann ich die Einführung etwas kürzer gestalten. Wir haben Sie eingeladen, um die Stellungnahmen zum Vorbericht „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale – Ergänzungsauftrag“ zu erörtern. Ich bitte Sie, wenn Sie sich melden, darauf zu achten, dass wir eine Aufnahme machen und dass alles, was Sie hier sagen, zu einem wörtlichen Protokoll genommen wird. Darauf muss ich Sie aufmerksam machen. Falls Sie damit nicht einverstanden sind, können Sie an der Sitzung nicht teilnehmen. Das wissen alle, die schon einmal an solch einer Erörterung teilgenommen haben. Des Weiteren bitte ich Sie, aufgrund der Eindeutigkeit der Zuordnung der Aussagen vorher immer Ihren Namen zu nennen, damit die Protokollanten wissen, wer gesprochen hat.

Ich bin nicht ganz sicher, wie lange wir brauchen. Das hängt von dem Verlauf und der Intensität der Diskussionen ab. Wir haben eine maximale Dauer bis 14 Uhr vorgesehen. Wenn das so lange dauern sollte, werden wir zwischendurch eine Pause machen. Sollten wir etwas früher fertig sein, bekommen Sie trotzdem zur Stärkung einen Imbiss.

Gibt es zum Ablauf Fragen Ihrerseits? – Das ist nicht der Fall.

Ich rufe auf:

#### **Tagesordnungspunkt 1:**

##### **Anwendbarkeit von Studien mit nicht zugelassenen Formulierungen bzw. Inhalern**

###### **– Einschluss der Studie CT-03**

###### **400 BDP/24 Form HFA MDI vs. 1000 BDP CFC MDI + 24 Form DPI**

###### **– Fixkombination MDI vs. Fixkombination DPI**

Frau Wieseler, bitte schön.

**Beate Wieseler:** Wir möchten zunächst mit Ihnen diskutieren, inwieweit Studien, die nicht zugelassene Behandlungen untersuchen, in die Nutzenbewertung mit eingeschlossen werden können. Dazu haben wir im laufenden Projekt zwei konkrete Fragestellungen, die ich gleich ausführen werde.

Generell ist es ja so, dass die Nutzenbewertung von Arzneimitteln auf Basis der Zulassung stattfindet. Die Institutsmethodik sieht allerdings unter bestimmten Umständen auch vor, dass Studien, die nicht zugelassene Behandlungen untersuchen, in die Bewertung einfließen. Diese Studien werde ich jetzt der Einfachheit halber als Studien außerhalb der Zulassung bezeichnen, auch wenn das den Sachverhalt nicht ganz trifft.

Wir haben in den Methoden auch die Voraussetzungen dafür definiert, wann wir diese Studien einschließen können, nämlich dann, wenn das Merkmal der Zulassung, das betroffen ist, keinen Einfluss auf den Effektschätzer hat. Das heißt, immer wenn wir eine Studie außerhalb der Zulassung betrachten, ob wir sie in die Nutzenbewertung einschließen können, ist zunächst zu prüfen, ob diese Voraussetzung erfüllt ist.

Jetzt zu den konkreten Fragestellungen, die wir im Rahmen dieser Nutzenbewertung haben. Da geht es zum einen um die Frage, ob wir die Studie CT-03 in die Bewertung der Fixkombination von BDP Formoterol einschließen können. Diese Studie behandelt den Vergleich BDP Formoterol in der Fixkombination versus der freien Kombination von BDP und Formoterol. Das Ganze ist recht komplex. Deshalb habe ich Ihnen die exakten Behandlungscharakteristika, um die es in dieser Studie geht, auf der Tagesordnung aufgeschrieben. Wir haben also auf der einen Seite die Fixkombination aus BDP und Formoterol. Dieses Präparat ist mit HFA formuliert und wird über einen Metered-Dose-Inhaler eingesetzt. Die freie Kombination in dieser Studie wird als BDP mit FCKW gegeben, ebenfalls über einen Metered-Dose-Inhaler. Das Formoterol wird über einen Pulverinhalator gegeben. Die Frage ist: Können wir diese Studie einschließen? Wir haben zunächst für den Vorbericht diese Studie nicht betrachtet, weil das BDP mit dem FCKW in Deutschland nicht mehr zugelassen ist. Deshalb haben die Firmen Asche-Chiesi und Janssen-Cilag in ihrer Stellungnahme argumentiert, dass für diese Studien genau die in der Institutsmethodik formulierten Voraussetzungen gegeben sind, dass nämlich gezeigt ist, dass die Tatsache, dass das FCKW ein FCKW-haltiges Präparat ist, keinen Einfluss auf die Effekte dieses Präparats hat. Im Grunde genommen liegen für die Betrachtung dieser Fragestellung zwei Studien vor. Zum einen haben Sie eine Studie, wo Sie BDP HFA mit BDP FCKW vergleichen. Zum anderen haben Sie eine Studie, in der Sie Formoterol HFA mit Formoterol im Pulverinhalator vergleichen. Das heißt, wir müssen diese beiden Studien nacheinander getrennt betrachten.

Meine erste Frage bezieht sich auf die Studie zum Vergleich BDP HFA versus BDP FCKW. Das ist eine Äquivalenzstudie, in der Sie eine Äquivalenz bezüglich der Lungenfunktion zeigen möchten. Sie haben in dieser Studie als Äquivalenzbereich 25 Liter pro Minute Peakflow verwendet. Wenn ich mir die anderen Studien anschau, die wir uns im Zusammenhang mit der zweiten Fragestellung anschauen, dann stelle ich fest, dass der Äquivalenzbereich in diesen Studien 15 Liter pro Minute beträgt. Mir erscheint der Äquivalenzbereich in Ihrer Studie relativ groß. Können Sie erläutern, auf welcher Basis Sie den gewählt haben?

**Detlef Nachtigall:** Das ist natürlich sehr abhängig vom Einschlusskriterium, was die Intensität der asthmatischen Beschwerden, wenn man das Kollektiv, das eingeschlossen wird, betrachtet - ... Das ist ein sehr heterogenes Kollektiv von Patienten mit mäßiggradig bis schweren asthmatischen Beschwerden gewesen. Aus dem Grunde ist dieser Bereich als klinisch sinnvoll angesehen worden.



**Beate Wieseler:** Eine Nachfrage an die Kliniker am Tisch: Würden Sie Unterschiede von 25 Liter pro Minute im Peakflow als äquivalent betrachten oder würden Sie eher dem engeren Äquivalenzbereich zustimmen?

**Peter Kardos:** Ich würde natürlich den engeren Äquivalenzbereich bevorzugen. Es handelt sich ja um statistische Mittelwerte. Selbst dann, wenn ich davon ausgehe, dass der Patient einen Unterschied von 15 oder 25 Peakflow nicht subjektiv vernimmt, ist natürlich in meinen Augen der Inferiority bei 15 Liter festzusetzen.

**Ralf Wettengel:** Ich würde dem zustimmen.

**Bernd Richter:** Was war das für ein Peakflow? Morgendlicher Peakflow? Das ist wichtig für die klinische Einschätzung.

**Beate Wieseler:** Ja, morgendlicher Peakflow.

**Angelika Mehnert:** Eine Frage an den ärztlichen Kollegen. Sie haben gerade gesagt, dass 15 Liter für Sie statistisch die sinnvollere Aussage ist, obwohl es zweifelhaft ist, ob 25 Liter oder 15 Liter einen patientenrelevanten Unterschied machen. Habe ich das richtig verstanden?

**Peter Kardos:** Ja.

**Norbert Banik:** Ich habe eine Frage, da ich die Studie nicht kenne. Entscheidender als die Definition des Äquivalenzbereichs ist ja, was die Studie als Ergebnis gezeigt hat. In welchem Bereich liegen wir denn da?

**Beate Wieseler:** Es ist so, dass es in dieser Studie im Mittel ...

(Koen Torfs: Zehn Punkte Unterschied im Mittelwert!)

... einen Unterschied von 10 Liter pro Minute gibt. Allerdings lag die obere Grenze des Konfidenzintervalls bei 19, und der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant. Da stellt sich für mich die Frage: Ist das in der Tat äquivalent, wenn sich das auf den relativ weiten Äquivalenzbereich bezieht?

**Koen Torfs:** Ich glaube, es geht darum, ob man die 10 Punkte als klinisch relevant anschaut oder nicht.

**Peter Kardos:** Es ist üblich, klinisch zwischen statistisch signifikant und klinisch relevant zu unterscheiden. Es gibt viele Arbeiten dazu. Ich würde in diesem Sinne empfinden, dass klinisch dieser Unterschied nicht relevant ist. Ob statistisch, das ist eine andere Frage.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Es muss natürlich unterschieden werden, ob eine solche Differenz für den einzelnen Patienten von Bedeutung ist – das ist sie vielleicht nicht

unbedingt – oder ob sie als Mittelwert zwischen Patientengruppen von Bedeutung ist. Das ist ja etwas anderes.

**Peter Kardos:** Ich habe gleich am Anfang meiner Ausführungen erwähnt, dass es Mittelwerte sind. Der einzelne Patient wird das nicht empfinden. Hier ist ein relativ enges Konfidenzintervall. Das spricht eigentlich in meinen Augen dafür, dass es keine Patienten gibt, bei denen es einen Riesenunterschied geben wird.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wegen des engen Konfidenzintervalls?

**Peter Kardos:** Ja, wegen des relativ engen Konfidenzintervalls.

**Beate Wieseler:** Wie gesagt, in dieser Studie war das Konfidenzintervall etwas weiter. Aber ich denke, die Diskussion ist ausreichend für unsere Einschätzung der Situation.

Der zweite Vergleich, der in dieser Studie für diese Fragestellung relevant ist, ist der Vergleich zwischen Formoterol HFA und Formoterol im Pulverinhalator. Sie haben ja mit dem HFA eine mikrofeine Formulierung erreicht, auch für das Formoterol, und vergleichen das mit der Darreichung als Pulver. Auch da haben Sie eine Äquivalenzstudie gemacht, um diese beiden Formulierungen von Formoterol zu vergleichen. Auch in dieser Studie zeigen Sie für Ihren primären Endpunkt – diesmal FEV<sub>1</sub> – Äquivalenz. Mir ist an den Ergebnissen dieser Studie aufgefallen, dass Sie mit dem HFA Formoterol einen schnellen Wirkeintritt erreichen. Aber was vielleicht noch wichtiger ist, ist, dass Sie mit dem HFA Formoterol auch eine längere Wirkdauer erreichen. Die Daten in der Publikation zeigen: Wenn Sie den Effekt nach 12 Stunden anschauen – das ist ja Ihr Dosierungsintervall –, dann haben Sie in der HFA-Formulierung bei etwa 50 % der Patienten noch einen Effekt, mit dem Pulverinhalator nur noch bei 30% der Patienten. Da stellt sich für mich die Frage, inwieweit diese beiden Formulierungen vergleichbar sind. Noch einmal: Sie haben nach 12 Stunden, also am Ende Ihres Dosierungsintervalls, 50 % versus 30 % der Patienten mit Effekt. Wie ist Ihre Einschätzung dieser Ergebnisse?

**Detlef Nachtigall:** Wir wissen, dass die Lungendeposition unter dem Dosieraerosol höher liegt als unter dem Pulver. Das ist eine weitere Studie. Daraus schließen wir, dass wahrscheinlich insgesamt mehr Wirkstoff über den gesamten Applikationszeitraum zur Verfügung steht und damit auch länger wirkt. Die Frage, ob das therapeutisch relevant und klinisch bedeutsam ist, können vielleicht die Kliniker beantworten, weil es eigentlich um den relativen Soforteffekt geht, um den Effekt innerhalb der ersten Stunden, nicht um den Effekt nach 12 Stunden.

**Ralf Wettengel:** Ich habe dazu eine Frage: Von welchen Fallzahlen sprechen wir, und was nennen wir Effekt? Wie groß ist die Differenz der Gruppe 50 % versus 30 %? Wie viel macht das wirklich aus?

**Detlef Nachtigall:** Zum ersten Teil Ihrer Frage: 46 Patienten pro Behandlungsgruppe wurden eingeschlossen. Der Unterschied - ...

**Beate Wieseler:** Die Frage kann ich beantworten: Das sind 12 % FEV<sub>1</sub> bzw. 200 Milliliter FEV<sub>1</sub>.

**Peter Kardos:** Für mich bestätigt das eigentlich die klinische Erfahrung. Es gibt sehr wenig Literatur dazu. Ich könnte nur eine Arbeit aus den 70er-Jahren zitieren, nach der die Wirkungsdauer von der Dosierung abhängt. Ich stimme mit Ihnen überein, dass die Deposition der HFA-Dosierung wahrscheinlich besser ist als die durchschnittliche Pulver-Deposition. Wir können hier von einer höheren Dosierung ausgehen. Deshalb gibt es auch die längere Wirkungsdauer.

Was die Sofortwirkung anbelangt, da gibt es diesen Unterschied nicht, weil da gewissermaßen ein Alles-oder-nichts-Effekt erreicht wird. Für den Soforteffekt ist 12 Mikrogramm Formoterol selbst im Pulverinhalator schon massiv überdosierte, sodass der Effekt erzielt wird. Das wäre nur noch zu steigern, wenn man die kleinen Dosen sozusagen einmikrogrammweise hintereinander inhalieren ließe.

**Thomas Kaiser:** Herr Kardos, Herr Wettengel, eine Frage ist für mich unbeantwortet geblieben, die Herr Nachtigall aufgeworfen hat. Herr Nachtigall hat gesagt, dass nach seiner Einschätzung das Entscheidende die Sofortwirkung ist bzw. die ersten Stunden sind, dass aber eigentlich die Frage, ob es dann, und zwar bezogen auf die langwirksamen Betamimetika, über das gesamte Dosierungsintervall 12 Stunden wirklich wirkt, weniger relevant ist. Wie würden Sie das einschätzen?

**Ralf Wettengel:** Ich würde es umgekehrt sehen. Ich denke, dass die kontinuierliche Wirkung über den Untersuchungszeitraum das wesentliche Merkmal von long-acting beta-2 ist und nicht unbedingt der Soforteffekt.

**Peter Kardos:** Es kommt darauf an, was die Studie untersuchen wollte. Was wollten Sie zeigen? Klinisch gesehen ist sicherlich der lang anhaltende Effekt wichtig. Das ist gar keine Frage.

**Beate Wieseler:** Damit haben wir die beiden Studien diskutiert, die Sie im Grunde genommen in Vorbereitung für die CT-03 gemacht haben, um zu zeigen, dass Ihr Vergleich der Fixkombinationen versus der freien Kombinationen in dieser Studie ein adäquater Vergleich ist. Wenn wir uns jetzt die Studie CT-03 selbst anschauen, dann ist es ja so, dass Sie in dieser Studie einen Unterschied zwischen der fixen und der freien Kombination in den Symptomparametern sehen. Das ist ein Ergebnis, das von den anderen Vergleichen der Fixkombinationen versus der freien Gabe der Komponenten abweicht. Sie erreichen mit der Fixkombination etwa 6 bis 7 % mehr symptomfreie Nächte. Wenn ich die Ergebnisse der vorbereitenden Studien sehe, dann ist für mich allerdings unklar, ob dieser Unterschied in der

Symptomatik auf die Fragestellung fix versus frei zurückzuführen ist oder ob es nicht einfach dadurch zustande kommt, dass Sie im fixen Arm ein BDP verwenden, was eine vom Trend her bessere Wirkung als das BDP hat, das Sie in der freien Kombination verwenden. Darüber hinaus hat ja die Formoterolkomponente der Fixkombination eindeutig eine längere Wirkung als die Formoterolkomponente in der freien Kombination. Kommen die Unterschiede, die Sie in der CT-03 zwischen der Fix- und der freien Kombination sehen, nicht einfach durch die Unterschiede der Einzelkomponenten zustande?

**Angelika Mehnert:** Sie haben ja bei den anderen Studien hervorgehoben, dass Sie sich den FEV<sub>1</sub> angeguckt haben, also als Maß, wo Sie meinen, zwischen den geprüften Darreichungen Unterschiede zu erkennen. Wenn wir uns jetzt dasselbe Maß in der CT-03-Studie angucken, dann werden Sie feststellen, dass es in diesem Maß keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen gibt. Das heißt, wenn Ihre Hypothese stimmen würde, dass Sie sagen, das sind tendenziell alles wirksamere Darreichungen oder Inhalationssysteme, dann müsste man das ja am FEV<sub>1</sub> in der Kombination erkennen. Das sehen Sie aber nicht.

**Beate Wieseler:** Wir hätten uns natürlich in den vorbereitenden Studien gerne die Asthmasymptomatik angeschaut. Die Daten liegen aber nicht vor. Insbesondere geht es um die längere Wirkdauer der Formoterolkomponente. Da ist es ja plausibel, dass man da von Unterschieden in der Asthmasymptomatik ausgeht. Das liegt aber nicht vor.

**Angelika Mehnert:** Dann ist die Frage, warum der Zielparameter grundsätzlich nicht in die Analyse mit eingegangen ist.

**Beate Wieseler:** Weil das aus unserer Sicht ein Surrogat und kein patientenrelevanter Endpunkt ist und weil es eine Reihe von Studien gibt, die zeigt, dass sich Änderungen im FEV<sub>1</sub> nicht ohne Weiteres als Änderungen in der Symptomatik widerspiegeln.

(Angelika Mehnert: Genau!)

**Koen Torfs:** Die Frage ist gerechtfertigt, ob der Effekt von dem unterschiedlichen HFA/FCKW kommt oder ob es wirklich ein klinisch relevanter Effekt der Kombination ist. Trotzdem meine ich, dass man in dem Bericht die Studie erwähnen und die Ergebnisse darstellen sollte als Information für die Leute, die es bewerten müssen. Man kann es transparent machen, wie die Studie gemacht ist. Auf Basis welcher unterliegenden Evidenz die Formulierungen verglichen sind, das sollte man transparent machen, aber man kann natürlich die Bedenken hinschreiben, dass es sein könnte, dass es da einen Einfluss von FCKW/HFA usw. gibt. Ich glaube, dass es für Entscheidungsträger, die die Ergebnisse am Ende interpretieren und darauf eine Entscheidung fällen müssen, wichtig ist, dass die wissen, dass es die Studie gibt. Dass bei der Studie Fragen gestellt werden können, ist o. k. Die Ergebnisse sind, wie sie sind. Wie man die interpretiert, ist eine andere Frage. Ich finde, man kann es nicht einfach weglassen.

**Beate Wieseler:** Da gebe ich Ihnen recht. Wir sollten sicherlich die Studie im Bericht diskutieren. Die Frage ist, auf welcher Ebene wir sie in den Bericht einführen. Das ist sicherlich noch zu diskutieren. Aber sie sollte in dem Gesamtkontext, in dem wir sie hier diskutiert haben, Erwähnung finden.

Die zweite Fragestellung zum Thema „Verwendung von Studien mit nicht zugelassenen Behandlungen“ betrifft verschiedene Inhaler. Wenn wir die Fixkombinationen, die wir in diesem Projekt untersuchen, betrachten, dann stellen wir folgende Situation fest: Wir haben das Fluticason/Salmeterol. Das ist sowohl als Pulverinhalator als auch als MDI in Deutschland zugelassen. Wir haben Budesonid/Formoterol. Das ist in Deutschland nur als Pulverinhalator zugelassen, in den USA allerdings als MDI und nicht als Pulverinhalator. BDP Formoterol ist als MDI in Deutschland zugelassen. Die Frage, die sich stellt, ist folgende: Ist es berechtigt, Studien mit Budesonid/Formoterol MDI in die Nutzenbewertung mit einzubeziehen? Hier haben wir die gleiche Fragestellung. Wir müssten Studien betrachten, die Budesonid/Formoterol DPI vergleichen mit Budesonid/Formoterol MDI, um zu sehen, ob es einen Einfluss des Inhalers auf die Effektschätzer gibt. Weil es sich um ein Präparat der Firma AstraZeneca handelt, zunächst eine Frage an Sie: Wie schätzen Sie die Situation ein?

**Kai Richter:** Sie hatten, Frau Wieseler, bewusst im Konjunktiv gesprochen: Sie müssten Studien betrachten, die pMDI versus DPI vergleichen, wenn Sie in der Folge Fixkombinationen MDI versus Monokomponenten MDI vergleichen. Wir haben in unserer Stellungnahme angemerkt, dass es eben nicht dem Zulassungsstatus entspricht. Das war ein Hinweis von unserer Seite. Letztendlich haben Sie die Studien im Vorbericht erwähnt. Die Methodik sieht vor, Studien im Bereich der Zulassung einzuschließen oder, wie Sie gerade sagten, wenn man eben keinen Einfluss auf die Effektschätzer hat, sei es Lungenfunktionssymptome etc, möglicherweise auch außerhalb des Zulassungsstatus. Hier ist es allerdings so, dass Studien eingeschlossen wurden, wo die Daten, die das zeigen würden, dass dort eine Vergleichbarkeit der Inhaler vorliegt, nicht in der Form gegeben sind. Das als Kommentar von unserer Seite.

**Beate Wieseler:** Die Fragestellung DPI versus MDI wird immer wieder behandelt. Es gibt für das Budesonid/Formoterol drei Studien, die genau diese Fragestellung bearbeiten. Sie haben eine RCT in Erwachsenen doppelblind 12 Wochen, eine in Kindern und eine offene RCT 52 Wochen in Jugendlichen und Erwachsenen, in denen Sie genau diese Fragestellung bearbeiten, ob es einen Unterschied zwischen Budesonid/Formoterol im Pulverinhalator im Vergleich zum MDI gibt. In den Publikationen dieser Studien, die auch AstraZeneca-Autoren führen, interpretieren Sie diese Anwendung als therapeutisch äquivalent. Das verstehe ich so, dass aus Ihrer Sicht diese Anwendungen in diesen beiden Inhalatoren äquivalent und damit nutzbar für die Nutzenbewertung ist.

**Kai Richter:** Es ist natürlich üblich – ich habe mich vielleicht missverständlich ausgedrückt-, dass man, wenn ein neuer Inhaler eingeführt wird, einen Vergleich zu einem bestehenden Inhaler durchführt. Das ist richtig. Uns ging es mehr um den Punkt der allgemeinen Vorgehensweise, warum diese Studien eingeschlossen werden, obwohl das pMDI in Deutschland nicht zugelassen ist, sondern nur in den USA. Für uns ist natürlich wichtig, dass der Inhaler mit der Formulierung jeweils eine Einheit darstellt und dem entsprechenden Zulassungsstatus entspricht. Das heißt, Sie würden das so interpretieren – ich möchte eine Frage an Sie stellen, Frau Wieseler –, dass kein Unterschied auf Effektgrößen besteht? Aus diesem Grunde würden Sie die Studien in dem Bericht einschließen?

**Beate Wieseler:** Das war zunächst unsere Einschätzung der Situation. Wir haben auf Ihren Hinweis hin uns das Ganze noch einmal genauer angeschaut. Die Situation ist relativ komplex und nicht ganz eindeutig. In den drei Studien gibt es in einzelnen Parametern statistisch signifikante Unterschiede für patientenrelevante Endpunkte bezüglich der Symptomatik. In anderen Studien ist das nicht der Fall. Wenn wir uns diesen Vergleich für andere Fixkombinationen anschauen, zum Beispiel die Fluticason/Salmeterol-Fixkombination, dann stellt man fest, dass fast identische Studien gemacht wurden, die eher nicht auf einen Unterschied hinweisen, wenn ich das richtig in Erinnerung habe, sodass wir da sicherlich noch in der Diskussion sind. Unsere Frage hier war jetzt, wie Sie die Situation einschätzen. Grundsätzlich liegen also diese Studien vor. Die Publikationen, die von Ihrer Seite vorliegen, gehen von einer therapeutischen Äquivalenz dieser Präparate aus, sodass zunächst einmal der Einschluss dieser Studien sicherlich gerechtfertigt ist. Die Frage ist, wenn man weiter ins Detail geht, ob das aufrechtzuerhalten ist. Das wird zu diskutieren sein.

**Kai Richter:** Ich denke, dass die Diskussion, die wir gerade führen, zeigt, dass die Ergebnisse, die Sie im Rahmen der Bewertung erarbeiten, immer nur für die betrachteten Inhaler, Formulierungen etc. gelten und nicht beliebig übertragbar sind. Sonst würden wir die ganze Diskussion über Lungenfunktionssymptome etc. in diesem Rahmen nicht führen. Das ist natürlich noch unabhängig vom Zulassungsstatus. Das ist uns ein wichtiger Punkt. Es besteht also keine grundsätzliche Übertragbarkeit von Ergebnissen auf andere Inhalersysteme, andere Formulierungen. Sonst würden wir seit einer halben Stunde in diesem Rahmen diese ganzen Diskussionen nicht führen.

**Henning Anders:** Wir haben das ja schon in zwei Runden hier ausführlich erörtert, weil natürlich auch die Zulassungsverfahren das betrachten. Das BfArM hat sich dazu ja in der letzten Sitzung ausgiebig geäußert. Das müssen wir nicht wiederholen. Dass der grundsätzliche Schluss nicht gemacht werden kann, ich glaube, das ist das, was hier deutlich immer zum Ausdruck kommt.

**Beate Wieseler:** Das ist richtig. Wir machen hier ja auch keinen grundsätzlichen Schluss, sondern es liegen Daten vor, aufgrund derer wir das bearbeiten.

**Norbert Banik:** Ich denke, wir haben das grundsätzliche Problem, wie Sie es bereits illustriert haben, dass wir sozusagen Äquivalenzstudien haben, die in der Regel Surrogatendpunkte verwenden und dazu andere patientenrelevante Ziele erheben, in denen die Äquivalenz gar nicht gezeigt werden kann, weil sie vorher nicht definiert war. Das ist natürlich ein Entscheidungsproblem, das einfach vorliegt. Wir können nur beobachten, dass wir bisher in einem Fall, zum Beispiel beim Fluticason/Salmeterol, stillschweigend diese Äquivalenz postuliert haben, nämlich bei der Kuna-Studie 2007. Da ist plötzlich abweichend zu allen anderen Evidenzlagen der MDI Salmeterol/Fluticason verwendet worden. Da haben Sie ja länglich im Vorbericht argumentiert, dass keine Unterschiede angenommen werden. Ich denke, es wäre deshalb dahin gehend gut, sich einen einheitlichen Maßstab für die Bewertung im gesamten Bericht anzueignen, um zu sagen, entweder prüfe ich die Äquivalenz und gestatte sogar dafür die Surrogatendpunkte als Beweis, oder ich nehme wirklich patientenrelevante Äquivalenz, die wahrscheinlich kaum nachweisbar sein dürfte in irgendeinem Bereich, weil es nie geplant durchgeführt worden ist, oder Sie machen sozusagen nach klinischer Einschätzung eine Bewertung und sagen, ich betrachte diese als äquivalent und erlaube deswegen den Vergleich. Aber ich denke, es geht nicht, dass Sie das mal, wie im Salmeterol/Fluticason-Fall einfach postulieren, es sei äquivalent, in anderen Fällen diskutieren Sie das ausführlich.

**Beate Wieseler:** Ich glaube, das ist eine andere Fragestellung. Der Fluticason/Salmeterol-Inhaler ist in Deutschland zugelassen. Deshalb ist es natürlich eine legitime Fragestellung, diesen in Deutschland zugelassenen Inhaler mit einem anderen in Deutschland zugelassenen Inhaler zu vergleichen. Die Frage, die sich im Fall von Budesonid/Formoterol stellt, ist, ob wir Daten mit dem Budesonid/Formoterol MDI nutzen können, obwohl er in Deutschland nicht gelassen ist. Es geht um die Frage der Anwendbarkeit dieser Daten.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wir sind der Meinung, das ist nicht übertragbar und nicht anwendbar.

**Kai Richter:** Ich möchte das noch einmal kommentieren. Unser Standpunkt ist, dass das in Deutschland nicht zugelassen ist und dass es transparent und einheitlich sein sollte, wie es Herr Banik gerade sagte, wann Studien eingehen, die sich außerhalb des Zulassungsstatus in Deutschland beziehen, dass also nachvollziehbar ist, welcher Effekt genau betrachtet wird, ob es jetzt Lungenfunktion oder Symptome sind, welche Variabilität dort akzeptiert wird und warum die Studie eingeschlossen oder nicht eingeschlossen wird. Sie sagten ja vorhin, Frau Wieseler, dass Sie dort noch einmal im Detail schauen werden, für welche Parameter das gilt oder nicht.

**Thomas Kaiser:** Eine konkrete Nachfrage: Unsere Unklarheit ist ja – wir wollen ja die Unklarheiten klären – die Frage, wie Sie es einschätzen. Darauf habe ich bisher noch keine klare Antwort von Ihnen bekommen. Sie kennen ja Ihre eigenen Studien, die Sie zu dieser Fragestellung durchgeführt haben. Wie schätzen Sie die Übertragbarkeit bzw. die

Anwendbarkeit der Ergebnisse vom nicht zugelassenen Inhaler auf den zugelassenen Inhaler ein? Schätzen Sie ein, dass die Ergebnisse übertragbar sind, oder schätzen Sie ein, dass sie nicht übertragbar sind? Eine Antwort müssen Sie für sich ja geben. Unabhängig davon, wie wir es im Vorbericht umsetzen, ist das unsere Frage. Sie können auch sagen, Sie können die Frage nicht beantworten; das ist auch in Ordnung. Aber eine Antwort bräuchten wir.

**Kai Richter:** Ich würde es gerne kommentieren. Man kann es so allgemein nicht sagen, Herr Kaiser. Es hängt davon ab, welchen Parameter Sie betrachten. Frau Wieseler hat vorhin erwähnt, dass in unseren Vergleichen der pMDI-Studien mit einem MDI oder auch Fix-versus der freien Kombinationen man bei einigen Parametern Unterschiede sieht, bei anderen Parametern sieht man keine Unterschiede. Das heißt, eine allgemeine Aussage, dass wir sagen, das ist übertragbar, kann man nicht treffen. Natürlich werden Non-inferiority-Studien gemacht, um zu zeigen, dass eine bestimmte Dosis beim pMDI vergleichbar ist mit einer Dosis beim Trockenpulverinhalator. Diese Frage kann man sicherlich mit Ja beantworten, dass, wenn man dort non-inferior hat, zum Beispiel auf die Lungenfunktion, dann eine Vergleichbarkeit der Wirksamkeit der Inhaler auf eine Lungenfunktion besteht. Aber das kann man in keinem Fall verallgemeinern und sicherlich auch nicht verallgemeinern für einen Inhaler, der im europäischen Raum für diese beiden Substanzen nicht zugelassen ist.

**Thomas Kaiser:** Eine Nachfrage: Dann geht es vielleicht gar nicht um eine Verallgemeinerung für alle Endpunkte, sondern um die Nachfrage: Für welche Endpunkte sehen Sie denn eine Übertragbarkeit, und für welche Endpunkte sehen Sie keine Übertragbarkeit?

**Kai Richter:** Grundsätzlich hängt das von den Ergebnissen, die in der Studie erhoben wurden, ab, ob es übertragbar ist oder nicht, je nachdem, welche Grenze von non-inferior gewählt wurde. Grundsätzlich kann man natürlich sagen, dass man für alle Parameter eine Übertragbarkeit beim Studiendesign zeigen kann. Aber ich glaube, das, was wir gerade besprechen, ist ein Missverständnis dahin gehend, dass es uns eher um den grundsätzlichen Punkt geht, ob wir in einen Bericht Vergleiche von Inhalern einschließen, die nicht zugelassen sind, die nicht für den Patient in Deutschland verfügbar sind. Meine Frage wäre an Sie, warum Sie diese Studien einschließen möchten, obwohl das für den Patienten in Deutschland nicht verfügbar ist. Was ist der Hintergrund?

**Thomas Kaiser:** Es geht uns nicht um die Klärung, wie man es im Vorbericht eventuell aufbereitet oder wie man es darstellt, sondern wir haben eine klare Frage an Sie: Wie interpretieren Sie Ihre Daten? Die Frage ist nicht, wie man herangehen könnte, diese Fragestellung in verschiedenen Studien zu untersuchen. Sie haben Studien zu dieser Fragestellung durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studien liegen vor. Unsere konkrete Frage ist: Wie interpretieren Sie die Ergebnisse dieser vorliegenden Studien hinsichtlich der Anwendbarkeit des nicht zugelassenen Inhalers? Und, wenn es nicht allgemein geht, bezogen



auf die einzelnen Endpunkte: Für welche Endpunkte sehen Sie eine Übertragbarkeit, für welche Endpunkte sehen Sie keine Übertragbarkeit?

**Kai Richter:** Man kann natürlich grundsätzlich sagen, dass man, wenn wir Studien mit einem direkten Vergleich, wie Frau Wieseler sagte, die so designt sind, das heißt Lungenfunktion oder Symptome, einschließen, grundsätzlich von einer Übertragbarkeit sprechen kann. Wenn Sie eine entsprechende Grenze festlegen und Sie keinen Unterschied in den Lungenfunktionswerten oder in den Symptomen sehen und Sie pMDI in diesem Fall mit der Substanz im Trockenpulverinhalator betrachten – diese Studie wurde so durchgeführt –, dann sind diese Ergebnisse natürlich vergleichbar oder in diesem Fall zwischen diesen beiden Inhalern übertragbar, spezifisch auf die Inhaler bezogen. Ich hoffe, dass damit die Frage klarer beantwortet ist, Herr Kaiser. Sonst habe ich Sie noch nicht richtig verstanden.

**Torsten Schäfer:** Ein konkreter Vorschlag: Der Zulassungsstatus alleine kann nicht darüber entscheiden, welche Studien berücksichtigt werden. Die IQWiG-Methodik lässt es ja zu, Studien zu berücksichtigen, die außerhalb des Zulassungsstatus sind, wenn bestimmte Bedingungen erfüllt sind. Es wäre sicherlich sehr wünschenswert, wir würden solche Studien zunehmend mit einschließen, weil dann die Beurteilungsbasis breiter ist. Voraussetzung ist, dass nachgewiesen ist, dass beide Verfahren vergleichbar sind. Dazu ist die Datenlage – Frau Wieseler hat es dargestellt – heterogen. Zumindest können wir aus einer Studie berechnete Zweifel zu klinisch-relevanten Endpunkten ableiten, dass die nicht vergleichbar sind, sodass, wenn man konservativ vorgeht, man diesen Zweifel zum Anlass nehmen kann, diese Studie nicht zu berücksichtigen, aber nicht aus dem Grunde, dass es sich um Verfahren handelt, die hier nicht zugelassen sind, sondern aus methodischen Gründen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Der Unterschied ist, dass wir ja nicht den Inhaler beurteilen – dann hätten Sie recht –, sondern wir beurteilen die Substanz, und die ist zugelassen.

**Henning Anders:** Zugelassen ist das Arzneimittel. Das Arzneimittel im Zulassungsverfahren ist Inhaler plus Substanzen, und das Arzneimittel unterliegt der Bewertung durch das Institut, wenn ich das richtig sehe.

**Barbara Sickmüller:** Wenn man nur auf den Zulassungsstatus abhebt, dann könnte man ja Studien, die vor der Zulassung gemacht werden, gar nicht miteinbeziehen. Das ist ja auch ein methodisches Problem, weil nicht alle Studien, die gemacht werden, tatsächlich mit der Indikation korrelieren, die am Ende zugelassen wird. Ganz klar die Aussage: Wenn man andere Studien hat, muss man im Einzelfall aufgrund der Datenlage entscheiden, welche einzubeziehen sind und welche nicht. Sie sollten aber auf jeden Fall diskutiert werden. Das ist auch ein Votum des Kuratoriums, dass man auch Studien, die nicht allerhöchste Priorität haben, mit diskutiert und mit in die Bewertung einbezieht.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ein Votum des Kuratoriums oder eines Kuratoriumsmitglieds?

**Barbara Sickmüller:** Es ist ja gerade herumgeschickt worden.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Sie meinen die Methodik der Kosten-Nutzen-Bewertung?

**Barbara Sickmüller:** So ist es. Es ging dabei aber nicht nur um die Kosten-Nutzen-Bewertung, sondern auch um die Nutzen-Bewertung.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Gut. Eine richtig eindeutige Antwort habe ich jetzt nicht verstanden.

**Henning Anders:** Ich glaube, wir sollten noch einmal versuchen, klarzustellen. Sie wissen ja, dass ich kein Mediziner bin. Mein Verständnis geht dahin: Es geht darum, dass Sie bei drei konkreten Studien sagen, was da übertragbar ist und was nicht. Da müssen wir uns die Studien noch einmal sehr konkret, sehr genau und sehr detailliert angucken. Ich glaube, wir haben sie hier nicht vorliegen. Wir sind gerne bereit, das zu tun und in einem Nachgang unsere Einschätzung dazu zu liefern.

Dies führt mich noch zu einem anderen Thema. Es wäre schön, wenn wir vor der Sitzung die Tagesordnung bekämen, auch zu solchen konkreten Fragen. Wenn zu konkreten Studien Fragen sind, kann man sich darauf vorbereiten und detailliert kann man das hier erörtern. Das geht ja nicht generell so, dass man sehr detailliert anhand der Studie erörtert, genau an den Parametern etc. Das kann man ja nicht eben aus dem Ärmel schütteln. Das muss und sollte man vorbereiten. Wenn wir die Sitzung zukünftig so vorbereiten könnten, wäre das für uns alle hilfreich.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wir sind Ihnen dankbar, wenn Sie uns im Nachgang zu dieser Sitzung Ihre Einschätzung mitteilen. Dann kann ich den Tagesordnungspunkt 1 abschließen.

Ich rufe auf:

## **Tagesordnungspunkt 2:**

### **Auswertungen zu Exazerbationen**

#### **– Vergleichbarkeit von Definitionen in verschiedenen Studien**

#### **– Darstellung der Meta-Analysen**

Bitte, Frau Wieseler.

**Beate Wieseler:** Die Exazerbationen sind ja ein wichtiger patientenrelevanter Endpunkt, den wir in den Asthmabewertungen betrachten. Dieser Endpunkt wird auch in vielen Studien erhoben. Das Problem, das wir teilweise haben, ist, dass die Definitionen, die verwendet werden, unterschiedlich sind, insbesondere wenn es um die Abstufung verschiedener Schweregrade von Exazerbationen geht. Das wird insbesondere dann zum Problem, wenn wir

uns bemühen, Studien in Meta-Analysen zusammenzufassen. Wir haben für den Vergleich der Fixkombinationen aus Budesonid/Formoterol und Fluticason/Salmeterol Meta-Analysen gemacht, in denen wir unter anderem Exazerbationen zusammengefasst haben, die zum einen solche waren, die zu Krankenhauseinweisungen geführt haben, und aus der anderen Studie solche, die zu Krankenhauseinweisungen oder Notaufnahmebesuchen geführt haben. Wir haben das bei der Erstellung des Vorberichts als klinisch hinreichend vergleichbar angesehen, um diese Daten in einer Meta-Analyse zusammenzufassen. Es lagen uns komplett deckungsgleiche Definitionen aus diesen beiden Studien nicht vor. GlaxoSmithKline hat mit der Stellungnahme für die Fluticason/Salmeterol-Studie eine Auswertung über Exazerbationen, die zu Krankenhausaufnahmen bzw. Notaufnahmebesuchen geführt haben, nachgereicht, sodass wir da zu einer Meta-Analyse kommen können, die mit exakt vergleichbaren Definitionen arbeitet. Unabhängig davon würden wir gerne auch aus klinischer Sicht diskutieren, ob tatsächlich aus klinischer Sicht Unterschiede zwischen diesen Definitionen von Asthma-Exazerbationen bestehen. Sind Exazerbationen, die zu Krankenhauseinweisungen führen, und Exazerbationen, die zu Krankenhauseinweisungen oder Notaufnahmebesuchen führen, unterschiedlich einzustufen?

**Peter Kardos:** Soweit es sich um internationale multizentrische Studien handelt, ist ja noch ein weiterer Punkt zu diskutieren, dass die Kriterien für eine stationäre Einweisung und Notfallbehandlung ganz verschieden und völlig unvergleichbar sind. In Deutschland wird man einen Patienten unter ganz anderen Gesichtspunkten und Umständen einweisen, als man das in England oder Pakistan täte. Das ist sicherlich für eine Meta-Analyse nach meinem Gefühl kaum geeignet, wenn es sich um internationale multizentrische Studien handelt. Jedes Zentrum entscheidet im Land nach den dort üblichen Gewohnheiten. Ich bezweifle es – ich bin kein profunder Kenner der Statistik –, dass Sie diese Heterogenität in der Meta-Analyse korrigieren können. Das kann ich mir nicht vorstellen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das trifft natürlich auch für andere Erkrankungen zu.

**Peter Kardos:** Selbstverständlich.

**Beate Wieseler:** Herr Kardos, Sie schätzen es also so ein, dass sich ein Schweregrad einer Exazerbation, der entweder zur Krankenhauseinweisung oder zur Notaufnahmebehandlung führt, so stark unterscheidet, dass man es nicht gemeinsam betrachten kann?

**Peter Kardos:** In verschiedenen Ländern. In Deutschland gibt es sicherlich regionale, örtliche Unterschiede. Aber es ist international sicher nicht miteinander vergleichbar. Ich habe für COPD-Exazerbationen Literatur im Kopf. Ich weiß, dass es nicht dasselbe ist. Das ist ein Unterschied wie Himmel und Hölle, welche COPD-Patienten in Großbritannien und welche in Deutschland eingewiesen werden. Wahrscheinlich ist das bei den Asthma-Exazerbationen ähnlich.

**Norbert Banik:** Meines Erachtens haben Sie die Frage ein bisschen verklausuliert gestellt, sodass sie aus meinem Verständnis für den Patienten oder Kliniker nicht ganz klar ist. Die relevante Frage aus Patienten- und Klinikersicht wäre ja: Ist es ein Unterschied, ob eine Exazerbation zu einer Krankenhauseinweisung oder nur zu einer Notaufnahmebehandlung führt? Das wäre ja die Frage. Wir sehen ja – das ist klar – bereits an den extrem unterschiedlichen Raten, dass das was Unterschiedliches ist. Aber die Frage wäre ja, ob man die beiden amalgamieren kann. Ich weiß nicht, ob sozusagen Patienten- und Arztsicht dazu noch etwas beitragen können. Das wäre auch für uns sehr interessant. Wir sind der Meinung, dass es ein großer Unterschied ist.

Ich möchte nun noch eine Bemerkung zu dem methodischen Hinweis von Herrn Kardos machen. Es handelt sich bei diesen Studien immer um kontrollierte Studien. In der Regel ist es nicht so, dass die Anzahl der Patienten pro Land zwischen den beiden Armen wesentlich voneinander abweicht. Deshalb ist von vornherein der Hinweis auf die sehr unterschiedliche Praxis in den Ländern, die wir auch sehen, kein Hinweis darauf, dass es deshalb zu einer verzerrten Aussage in der Studie kommen muss.

**Torsten Schäfer:** Das ist mir vorweggenommen worden. Die Gruppenunterschiede – darum geht es ja – sind möglicherweise doch nicht gegeben, wenngleich es international Unterschiede in der Versorgung gibt. Was wir bei der Meta-Analyse vielleicht klinisch sehen können, ist eine gemeinsame Klammer dahin gehend, dass Patienten offensichtlich eine Verschlechterung ihres Zustands erlebt haben, die eine außerplanmäßige Notfallversorgung notwendig gemacht hat, ob nun mit oder ohne Hospitalisierung. Das wäre vielleicht klinisch etwas, was man mit den Daten, die Ihnen da zur Verfügung gestanden haben, in eine Gruppe sinnvoll zusammenfassen kann. Jetzt haben wir ja noch mehr Daten.

**Bernd Richter:** Meiner Meinung nach wäre aus klinischer Sicht der Kontaktpunkt der Notwendigkeit einer nicht beherrschbaren Exazerbation vonseiten des Patienten wichtig. Es wäre nach meiner Ansicht vollkommen egal, ob es eine stationäre, kurzzeitige, längerfristige Versorgung ist, die ja auch erst über eine kurzzeitige Notaufnahme führt, oder ob eine eventuelle ambulante Versorgung durch einen Notarzt erfolgt. Ich finde es viel wichtiger – das werden die Daten wahrscheinlich nicht hergeben; dazu werden wir vielleicht unter dem Punkt „Verschiedenes“ kommen –, dass der Patient adäquat geschult ist, mit seinen Exazerbationen umzugehen, und nicht auf eine klassische Einweisung wartet, was ein grober Fehler wäre, sondern sofort einen Notarzt holt, der entsprechend ausgebildet ist. Das hat sehr mit der edukativen Struktur zu tun, ob der Patient ein Schulungsprogramm hatte oder nicht.

**Thomas Kaiser:** Ich versuche, das zusammenzufassen: Die eine Frage, die Sie, Herr Banik, aufgeworfen haben, ist ja, ob es innerhalb der Studie eine Verzerrung gibt. Ich denke, da gibt es nicht das Problem. Die Frage ist doch, ob es zwischen den Studien eine Vergleichbarkeit der Parameter gibt, die schwere Exazerbationen abbilden. Um es flapsig zu sagen: Je nachdem, wo das stattfindet, entscheidet sich, durch welche Tür man kommt. Dann bräuchte

man ja sozusagen eine gemeinsam große Tür, um die Parameter vergleichbar zu machen, das heißt, tatsächlich von Notfallbehandlung im weitesten Sinne zu sprechen, unabhängig davon, ob es dann zu einer anschließenden stationären Aufnahme führt oder nicht. Insofern wäre doch, wenn man die Studien übergreifend betrachtet, tatsächlich die Zusammenführung der Parameter, die Notfallbehandlung darstellen, tatsächlich ambulante Notfallbehandlung, Notwendigkeit einer stationären Aufnahme in einem gemeinsamen Parameter, das Adäquate, um zu einer Vergleichbarkeit zwischen den Studien zu kommen.

**Norbert Banik:** Das wäre eine Möglichkeit. Es gäbe aber auch andere Möglichkeiten, nämlich – das haben wir vorgeschlagen – dass man die im Zusammenhang mit dem Asthma stehenden schweren Nebenwirkungen nimmt. Ansonsten, sozusagen von vornherein, würde ich Ihnen dahin gehend widersprechen, dass ich sage: Die Tür von vornherein so groß wie möglich zu machen, um so viel wie möglich zu sammeln, ist methodisch nicht immer das beste Werkzeug. Sobald die Evidenz für die einzelnen Entitäten vorliegt – die liegt ja hier vor; die liegt nicht erst vor, seitdem wir das nachgereicht haben, sondern die liegt mit dem Cochrane-Review seit einem reichlichen halben Jahr vor –, hätte man das sozusagen auch einzeln betrachten können. Wichtig ist dabei, zu beachten, wie viel Evidenz ich bei der jeweiligen Betrachtungsweise in meinen Bewertungstopf hineinbekomme. Das sollte Sie meines Erachtens auch leiten bei der sowieso spärlichen Datenlage zu sagen: Wenn ich jetzt dieses Kriterium wähle, habe ich zwei von vier Studien. Wenn ich jenes wähle, habe ich alle vier drin. Das ist ein Argument, das wir wesentlich finden, zu sagen, wenn, dann möglichst viel Evidenz.

**Bernd Richter:** Ich möchte noch einmal betonen: Die Notfallbehandlung ist meiner Meinung nach ein sehr wichtiger Parameter. Ich darf hier an eine alte Studie aus dem Pariser Großraum erinnern – ich weiß nicht mehr genau, wann sie erschienen ist –, die gezeigt hat, dass alleine durch eine Reorganisation der Notfallversorgung von Asthmapatienten die Mortalität sank. Man hat bei diesen Parametern natürlich verschiedene Aspekte, zum Beispiel die Art und Weise der Versorgung, nicht nur die Notfallbehandlung als solche. Ich weiß nicht, ob additiv. Wahrscheinlich ist danach auch geguckt worden, aber die Daten haben es vielleicht nicht hergegeben. Aber ein anderer Parameter wäre natürlich intensivpflichtig bzw. Patienten mit Intubation. Das ist auch ein ziemlich harter Parameter, aber wird häufig nicht angegeben.

**Kai Richter:** Ich möchte noch einmal auf das zurückkommen, was Herr Kaiser sagte, nämlich das zusammenzuführen, es möglichst breit anzulegen. Ich denke auch, wie Herr Banik sagte, dass es gerade bei einer Meta-Analyse wichtig ist, dass Sie genau vergleichbare Kriterien für den Parameter haben, der letztendlich per Definition einen Schweregrad oder einen Therapieeffekt festlegt. Sie erhöhen ja sonst unweigerlich die Variabilität, wenn Sie das zu breit auflegen, gerade für eine Meta-Analyse, die ja methodisch logischerweise sowieso einen anderen Ansatz hat, als wenn man eine prospektive Studie durchführt. Das heißt, aus unserer Sicht wäre es sehr wichtig, dass dort zumindest in einem Land vergleichbare Definitionskriterien gelten und man es nicht zusammenfasst.

**Henning Anders:** Bei den Ausführungen von Herrn Banik kam die Frage durch, was eigentlich die Sichtweise ist, wenn Sie Parameter vergleichen wollen. Aus welcher Sicht gucken Sie darauf? Sie können vielleicht sagen, Sie nehmen eine ärztliche Sicht. Der Arzt sagt möglicherweise: Ich sitze im Hospital. Bei mir ist alles eins, was hereinkommt. Sie können aber auch sagen, Sie nehmen die Patientensicht. Für den Patienten macht es möglicherweise einen erheblichen Unterschied, ob er eine Notfallbehandlung erfährt, möglicherweise zu Hause oder bei seinem Arzt, oder ob er stationär für eine Woche ins Krankenhaus muss. Das ist vom Gewicht des Eingriffs für den Patienten ja ein erheblicher Unterschied. Wenn wir die Patientensicht nehmen, wofür ja einiges spricht, dann scheint es mir so zu sein, dass man diesen Parameter nicht ohne Weiteres zusammenfügen kann.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Es kommt darauf an, wie man das sieht. Man kann sagen, das sind Äpfel und Birnen, und man kann sagen, das ist Obst.

**Henning Anders:** Man kann auch sagen, es ist etwas zu essen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ja, das kann man sagen. Es ist halt ein Ausdruck – das wird in anderen Bereichen der Medizin auch häufig verwendet – für eine Notfallbehandlung. Ob sie nun stationär oder ambulant erfolgt, das hängt von vielen Dingen ab. Es hängt davon ab, ob der Patient zu Hause versorgt wird, wie alt er ist, ob er durch seinen Arzt gut ambulant versorgt ist. Das hängt also sehr von Strukturen ab. Insofern kann es Gründe geben, das zusammenzufassen. Es kann aber auch Gründe geben, warum man es nicht zusammenfasst.

**Peter Kardos:** Zwei praktische Gesichtspunkte: Der eine Gesichtspunkt ist natürlich: Das Vergütungssystem der ärztlichen Versorgung spielt in dem Augenblick eine wesentliche Rolle, wo ein Patient in eine Notfalleinweisung eingeliefert wird und der Arzt mit entsprechend Druck von der Krankenhausleitung weiß, dass man für die Notfalleinweisung nichts bekommt und man dann, wenn er für einen Tag aufgenommen wird, mehr bekommt. Das wird sicherlich Einweisungsgewohnheiten beeinflussen.

Der zweite Punkt ist: Wenn wir aus der Sicht der entstandenen Kosten – das ist ja bei dieser Beurteilung nicht uninteressant – nachdenken, dann ist das eigentlich egal, welche Kriterien in welcher Region zur Einweisung oder bloß Notfallbehandlung führen, weil dann ist ja das Kind schon in den Brunnen gefallen, wenn eingewiesen wurde, da die Kosten entstanden sind. Wir werden keine Möglichkeit haben, so schnell diese Gewohnheiten in der Versorgung zu ändern. Sie können argumentieren, die Kosten sind dann entstanden. Das wollen wir möglichst vermeiden.

**Norbert Banik:** Ich denke, das ist alles richtig, was gesagt wurde. Man kann eben nur das Augenmerk darauf legen, dass man dann, wenn man eine Entscheidung getroffen hat, wirklich nur vergleichbare Dinge zusammenführt. Wenn man sich entschieden hat, das größere Tor zu nehmen, dann nimmt man nur das größere Tor. So, wie es gegenwärtig geschehen ist, ist es so, dass man einmal sozusagen nur die Krankenhauseinweisung genommen hat und das

andere Mal Krankenhauseinweisung oder Notaufnahmebehandlung. Das ist eine Zusammenballung von Ereignissen, die sichtlich nicht vergleichbar sind, wie man ja simpel an einem Vergleich der Raten, mit denen sie in den Studien aufgetreten ist, sieht. Da finde ich es ein formalistisches Herangehen, sich da auf formale statistische Homogenität zu beziehen. Da könnte man sozusagen auch Heilungsraten und Herzinfarkte vergleichen und kann da zufällig auch ein homogenes Odds Ratio bekommen und sagen, das tue ich mal in die Meta-Analyse. Das sollte nicht das Kriterium sein. Wir haben ja das gleiche Problem bei der Einstiegsbetrachtung schwerer Exazerbationen. Sind das überhaupt schwere Exazerbationen? Auch da haben Sie ja wegen der schweren Entscheidung der Vergleichbarkeit mittelschwere und schwere in ein Kriterium zusammengefasst, was in dem Fall auch geht. Aber dann sollte man es auch so benennen und sagen, es geht hier um mittelschwere und schwere Exazerbationen. Immer wenn man das weitere Tor wählt, muss man auch den Begriff weiter wählen. Das Gleiche ist bei der Meta-Analyse. Wenn man das weitere wählt, wählt man das weitere für alle in Betracht kommenden Studien und nicht für die eine so und für die andere anders.

**Dirk Holler:** Eine Frage an Frau Dr. Wieseler: Haben Sie sich schon einmal angeschaut, was das Ergebnis wäre, wenn man sagt, man wählt die weitere Definition oder man wählt die engere Definition?

**Beate Wieseler:** Wir haben zunächst einmal im Vorbericht mit den Daten gearbeitet, die uns zu dem Zeitpunkt zur Verfügung standen. Das Cochrane Review ist im Moment nicht verfügbar.

(Norbert Banik: Das ist wieder verfügbar!)

- Das ist wieder verfügbar, lag aber in seiner Erscheinung nach unserer systematischen Literaturrecherche. Wir haben natürlich irgendein Cut-off-Date. Wir haben in dem Vorbericht mit allen uns zu dem Zeitpunkt zur Verfügung stehenden Daten gearbeitet.

**Ingrid Voigtmann:** Aus Patientensicht ist es wichtig, eine einheitliche Definition zu haben und nicht mal ein großes Tor und mal ein kleines Tor. Man soll es ja vergleichen können. Unabhängig davon sind natürlich andere patientenrelevante Endpunkte auch in zukünftigen Studien stärker zu beachten.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Zum Beispiel?

**Ingrid Voigtmann:** Lebensqualität, Patientenzufriedenheit und dann – die kommt ein bisschen kurz – die Asthma-Symptomatik.

**Beate Wieseler:** Eine Nachfrage zu Frau Voigtmann: Wie schätzen Sie aus Patientensicht den Unterschied zwischen einer Asthma-Exazerbation, die zu einem Krankenhausaufenthalt führt, bzw. einer Exazerbation, die zu einem Besuch der Notaufnahme führt, ein?

**Ingrid Voigtmann:** Für den Patienten ist es grundsätzlich egal. Der fühlt sich bedroht oder der hat seine Angstzustände. Ich denke aber, für eine saubere Auswertung von Studien und für mehr Wissen, was tatsächlich passiert, ist es sicher besser, eine genaue Definition zu haben. Das sind zwei Paar Stiefel.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ich möchte etwas aus Ärztesicht sagen. Ich habe sehr häufig, als ich noch Notarzt fuhr, die Erfahrung gemacht, dass man Patienten mit Asthma, die man akut zu Hause behandelt hat, zwar gerne aufgenommen hätte, aber die haben es abgelehnt. Dann bekommen wir einen Störfaktor in diese Beurteilung, weil wir die Schwere des Zustands des Patienten sehen, dieser aber nicht ins Krankenhaus will. Das ist dann natürlich eine Verzerrung.

**Ingrid Voigtmann:** Aber gilt das nur für Asthma?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das gilt natürlich für andere Dinge auch. Ich wollte auf Folgendes hinaus: Wenn man sagt, man will die Schwere des Zustandes der Ereignisse beurteilen und als Surrogat für die Schwere die stationäre Aufnahme oder die Notfallbehandlung, dann kann es da Einflussfaktoren geben, die nicht nur von der Schwere abhängen. Es ist nicht so, dass notwendigerweise alle Patienten, die einen besonders schweren Anfall haben, ins Krankenhaus aufgenommen und andere nur durch den Notarzt behandelt werden.

**Ingrid Voigtmann:** Dann müsste man das an anderen Parametern festmachen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das ist halt manchmal schwierig in Studien.

**Norbert Banik:** Ich denke, das ist sicherlich richtig. Ein möglicher Faktor ist, wie der Patient Einfluss nimmt. Dabei dürfen wir aber nicht vergessen, dass es hier um Daten geht, die unter Studienbedingungen gewonnen wurden, das heißt, wo der Patient in einem anderen Aufklärungs- und Betreuungszustand war. Darüber hinaus hängt es sehr stark von dem Versorgungskontext ab, ob es den Schritt vom Notfallbesuch des Arztes beim Patienten bis zur Krankenhausaufnahme gibt. Das hat mit dem Wohnen im ländlichen Bereich und mit dem Land, in dem es geschieht, zu tun. Es gibt auf alle Fälle offensichtlich zwischen nur Notaufnahmebehandlung und Krankenhauseinweisung einen Unterschied, der von Patient und Arzt gesehen wird. Wenn man es betrachten will, dann sollte man es entweder getrennt oder zusammengefasst betrachten, aber nicht in der einen Studie das und in der anderen Studie etwas anderes. Ein zusätzliches Kriterium wäre, wo man die meiste Evidenz auf die Waagschale bekommt. Das möchte ich wirklich noch einmal betonen. Wir haben ja schon eine sehr dünne Decke, die immer übrig bleibt. Deshalb sollte man das darauf noch einmal untersuchen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das hätten wir natürlich gerne, dass die Studien homogen die Endpunkte bestimmen. Aber das ist ein frommer Wunsch. Das wird nicht so sein.



**Bernd Richter:** Wenn die Daten adäquat vorliegen würden, was ja häufig nicht der Fall ist, dann müsste man ja sowohl bei multinationalen Studien als auch bei anderen multizentrischen eine Analyse pro Zentrum haben. Das würde viele dieser Punkte in der Analyse ein bisschen erleichtern. Aber es ist natürlich klar, dass man beachten muss, dass eine wirklich schwere Exazerbation aus klinischer Sicht eigentlich immer zu einer stationären Aufnahme führen muss. Ansonsten ist sie in der Regel keine. Einen Patienten mit einem Asthma, das so außer Rand und Band ist, dass es so eine starke Entzündungshyperreaktivitätsreaktion induziert hat, nicht in ein Krankenhaus einzuweisen, das können sich höchstens Amerikaner leisten, die mit der Gesundheit ihrer Patienten spielen; möglicherweise werden sie dann noch am selben Tag entlassen. Das gibt es aber in der Regel nicht. Natürlich kommen auch bei der stationären Aufnahme wiederum Länderaspekte hinein. Wenn man so will, wäre aber die stationäre Aufnahme dann der harte Parameter, weil man nicht mehr umhingekommen ist, für eine adäquate Versorgung der Patienten Gewährleistung zu tragen.

**Torsten Schäfer:** Ich denke, die vorgenannten Beispiele zum Versorgungskontext zeigen, dass die Frage, ob der Patient ambulant oder stationär behandelt wird, von vielen Dingen abhängt, zum Beispiel Versorgungskontext, aber nicht unbedingt geeignet ist, die Schwere des Asthma widerzuspiegeln, sodass das eher ein Argument ist zu sagen, wir können es eben doch zusammenführen, weil wir hier Parameter haben, die zumindest unter einem Dach zeigen, hier ist ein Asthma so schwer geworden, dass eine außerplanmäßige Notfallbehandlung wie und wo auch immer notwendig wurde. Das ist klinisch der gemeinsame Nenner.

**Peter Kardos:** Der individuelle Wunsch des Patienten würde noch am geringsten eine Rolle spielen, weil wir davon ausgehen können – es waren randomisierte Studien –, dass bei gut geglückter Randomisierung immerhin ein Ausgleich stattfindet. Das Problem ist ja, dass die verschiedenen Länder schlechter greifbar sind. Wir haben ein Ereignis, das gerade jetzt in der Zeit, wo wir so gute Asthmabehandlungen haben, extrem selten vorkommt, ein Ereignis, das deshalb statistisch sehr schwer zu untersuchen ist. Das ist ähnlich bei der Asthmamortalität. Es gibt ja Gott sei Dank so wenige Asthmatote, weil wir so gute Behandlungen haben. Ich sehe das Problem, dass die Asthma-Exazerbationen sehr schlecht definiert sind. Es gibt in der Literatur ganz verschiedene Definitionen. Ich erinnere mich daran, als vor Jahren Pauwels und Mitarbeiter in New England Journal of Medicine auf eine Exazerbationdefinition zurückgekommen sind, die aus Peakflowwerten errechnet wurde. Man war gezwungen, solche Surrogatparameter zu nehmen, weil es keine besseren gibt. Es ist also sehr schwierig. Die Studien in sich dürften hoffentlich kongruent sein. Es bleibt nichts anderes übrig, als diese zu vergleichen, schätze ich.

**Norbert Banik:** Ich hatte eigentlich eine Frage an Herrn Richter. Aber ich denke, dass Sie mit Herrn Schäfer übereinstimmen, der das im gleichen Sinne klar gesagt hat. Sie würden also dafür votieren, eigentlich nur schwere Exazerbationen zu betrachten und gar nicht die

spezielle Untergruppe derer, die dann auch zu Krankenhauseinweisungen und/oder Notaufnahmehandlungen geführt haben? Habe ich Sie da richtig verstanden?

**Bernd Richter:** Wenn man eine gemeinsame Definition in diesem Sinne hätte, zum Beispiel notfallmäßige Behandlung – darauf könnte man sich ja einigen –, dann könnte man das meiner Meinung nach durchaus machen. Ich sehe ein Problem in den anderen Exazerbationsdefinitionen, nämlich Peakflow, mittelschwer.

(Peter Kardos: Nächtliche Anfälle!)

Das ist sehr schwer. Nächtliche Anfälle wäre vielleicht nicht so, wenn Tagebücher exakt geführt werden. Das wäre ein Parameter aus Patientensicht, belästigungsfreie Nacht oder so. Das wäre was.

**Norbert Banik:** Man wird sich sicher dazu durchringen müssen, eine abschließende Bewertung zu finden, was man macht, weil man – eine Bemerkung unter Statistikern – aufpassen muss, dass nicht die Orthogonalität der Zerlegung verloren geht, wenn man jetzt schwere Exazerbationen betrachtet und dann noch einmal die Untergruppe schwere Exazerbationen, die zu Krankenhauseinweisungen oder Notfallbehandlungen führen. Dann müsste man eigentlich auch noch die Komplementmenge der schweren Exazerbationen betrachten, die nicht zu Krankenhauseinweisungen usw. geführt haben. Um dieses Dilemma mit der immer weiteren Unterklassifizierung zu vermeiden, wäre eine Möglichkeit, entweder nur die schweren Exazerbationen zu betrachten oder die mittelschweren und schweren und die dann so zu benennen, oder eben die, die zu einer bestimmten Konsequenz führen, meinetwegen zu der zusammengefassten Konsequenz Krankenhauseinweisung oder Notaufnahmehandlung, aber dann Konsequenz für alle Studien.

**Marion Trautmann:** Eine Anmerkung: Diese unerwünschten Ereignisse, die zur Krankenhausaufnahme geführt haben, waren ja in diesen Studien im einstelligen Bereich, obwohl man insgesamt Patienten im dreistelligen oder insgesamt vierstelligen Bereich behandelt hat. Zum Beispiel hat man in einer Studie 1400 Patienten über sechs Monate behandelt. Man hat dann insgesamt fünf Krankenhausaufenthalte gehabt. Für den einzelnen Patienten ist es ein sehr schwerwiegendes Ereignis, im Krankenhaus behandelt zu werden. Aber für die Behandlung der Effizienz einer Therapie ist das dann der entscheidende patientenrelevante Outcome, der dann den Nutzen einer Therapie ausschlaggebend beurteilt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** War das eine Frage oder eine Feststellung?

**Marion Trautmann:** Meinerseits ist es eine Feststellung, dass der Punkt Exazerbationen, die zu Krankenhausaufenthalt würden – wenn man jetzt nur diesen Parameter nimmt –, ein Parameter ist, der nur so selten in diesem Setting auftritt, dass meiner Ansicht nach dieser Parameter nicht geeignet ist, um eine Aussage über den Nutzen einer Therapie zu machen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Aber es ist einschneidend.

**Marion Trautmann:** Sicher ist es einschneidend, aber es ist ein sehr seltenes Ereignis.

**Bernd Richter:** Ich verstehe, was Sie meinen. Auf der anderen Seite dürfen wir nicht vergessen, wir haben Gott sei Dank wenige Todesfälle. Aber da es eine Volkserkrankung ist und wir natürlich „extrapolieren“ müssen von dann immer noch geringen Studiendaten auch im vierstelligen Bereich auf Millionen, können natürlich auch kleine Ereignisse, wenn sie zwischen den Gruppen differieren würden, eine erhebliche Bedeutung haben. So ist es ja auch gekommen, dass damals Phenoterol usw. in Verruf kamen, dass sie substanzspezifisch oder erkrankungsspezifisch – das ist ja bis heute meiner Meinung nach nicht definitiv geklärt – für den Patienten einen negativen Einfluss haben. Das hat sich in Studien, außer in Fallkontrollstudien, praktisch nie direkt widerspiegelt. Es ist zwar ein scheinbar kleines Problem, aber populationsmäßig kann es sich zu einem großen Problem auswachsen.

**Ralf Wettengel:** Ich möchte den Punkt aufgreifen, den Sie genannt haben. Ich finde es richtig, darauf hinzuweisen, dass nur in einer größeren Population unter einer bestimmten Therapie wenige schwerwiegende Exazerbationen vorkommen. Studien zum akuten schweren Asthma und zu den Patienten, die solche akuten schweren Krisen erleiden, zeigen eigentlich, dass es überwiegend diejenigen sind, die eine schlechte Compliance haben, die Therapieanweisungen nicht befolgen, die also unter Umständen aus dem Therapieraster, das ich prüfen möchte, herausfallen, die also nicht Therapieversager im eigentlichen Sinne sind, sondern Patienten, die einfach nicht gut mitmachen und die psychische Probleme, Umgebungsprobleme haben. Es ist also sehr schwer, aus dieser relativ kleinen Zahl von Therapieversagern Rückschlüsse auf eine nicht effektive Therapie zu ziehen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Nebenbei: Ich habe von einigen Patientenorganisationen gehört, dass sie nicht gerne als Therapieversager bezeichnet werden möchten. Wir sollten also versuchen – die haben sich auf unsere Konferenzen hier bezogen –, einen anderen Begriff dafür zu finden. Ich weiß nicht, welchen.

**Ralf Wettengel:** Das stand für mich auch in Anführungszeichen. Es sind sogenannte Therapieversager, die aber eigentlich non compliant sind.

**Ingrid Voigtmann:** Das ist ein interessantes Thema, das eben angeschnitten worden ist. Selbst bei Studien hat man festgestellt, dass die Compliance, was das Kortison angeht, relativ schlecht ist und eben dadurch, wie Sie, Herr Wettengel, gesagt haben - ...Man weiß nicht, ob es Therapieversager oder einfach nicht adhärente Patienten sind. Das ist natürlich ein spannendes Thema, das in der Bevölkerung eine noch größere Rolle spielt.

(Moderator Peter T. Sawicki: Oder Patienten mit ganz anderen Problemen!)

Das ist ja nun einmal gegeben. Das ist ja nach wie vor existent. Da haben die fixen Kombinationen gewisse Vorteile, weil der Patient durch die bronchienerweiternde Komponente merkt, was er nimmt, und er bekommt automatisch sein antientzündliches Medikament mit. Das ist unsere Sicht.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Wettengel hat ja gesagt, es kann auch noch viele andere Aspekte geben, warum man die Medikation nicht so einnimmt, wie man sich das vorstellt. Es gibt Lebenskrisen, psychische Probleme, andere Probleme außer der Erkrankung, wo diese Art der Behandlung gegenüber dem anderen Aspekt in ihrer Bedeutung zurücktritt.

**Bernd Richter:** Zum Thema Kortison: Das wäre natürlich eine Hoffnung, dass dem so ist. Aber eine Kortisonangst, wie wir sie übrigens auch in mehreren psychologischen Untersuchungen versucht haben zu erfassen, die sehr tiefgreifend ist und übrigens nicht nur die Patienten, sondern zum Teil auch die Ärzte erfasst, kann man meiner Meinung nach mit so einem Trick der Fixkombination nicht umgehen. Es gibt wissenschaftlich nur einen Hinweis darauf, wie man es umgehen kann, nämlich mit adäquaten Schulungsprogrammen. Das sind diejenigen Programme, die die Compliance, Adhärenz oder Konkordanz insbesondere – das ist meiner Meinung nach eindeutig nachgewiesen – beim Kortison beträchtlich erhöhen, weil es über viele Wege gehen muss. Das wäre ein Aspekt, der mich in diesen Schulungen generell interessiert hätte, auch bei Fixkombinationen generell, wie sehr man da mit Schulungsdingen umgegangen ist, ob die integrativer Bestandteil – ich kenne die Originalpublikationen dieser Studien nicht – waren oder ob es da Unterschiede gab. Ich weiß nicht, ob dies noch später kommt. Das würde mich interessieren.

**Ingrid Voigtmann:** Ich wollte nur begrüßen, dass Herr Richter das Thema angeschnitten hat, weil Schulungen gerade bei Asthma und COPD extrem wichtige Komponenten sind, damit der Patient tatsächlich diese schwierigen Krankheitsbilder, was die Medikamente betrifft, verstehen lernt. Das kann man leider nicht so aufschnappen, sondern da muss man eine richtig akkreditierte Schulung haben.

**Peter Kardos:** Ich möchte Ihnen nicht widersprechen, sondern nur aus der Sicht der Praxis sagen, jetzt wo die DMP-Schulungen anbieten und durchführen: Bestenfalls ist jeder zweite Patient bereit, die Schulung über sich ergehen zu lassen. Gerade die Patienten, die eine schlechte Compliance haben oder eine schlechte Adhärenz zu der Therapie haben werden, sind schlecht schulbar. Bei SMART und ähnlichen amerikanischen Sicherheitsstudien sieht man, dass gerade die Patienten die schlechteste Prognose, die höchste Mortalität haben. Aber dass jeder Patient geschult wird und dann wird alles klappen, das ist leider in der Praxis nicht so. Das sehe ich jeden Tag.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Zweifelsohne. Das ist aber eigentlich nicht das Thema.

**Ingrid Voigtmann:** Das ist nur eine Frage der Schulung. Dann muss man natürlich andere Konzepte haben.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wir sind bei der Erörterung der fixen Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten. Die Schulungsproblematik sehe ich ganz deutlich, auch bei anderen Erkrankungen, aber die können wir hier nicht erörtern und lösen.

Haben wir noch weitere Fragen?

**Guido Skipka:** Bevor wir über die Schulungen geredet haben, ging es um die Frage, was aus klinischer Sicht gemeinsam zu betrachten ist, also in Form einer Meta-Analyse im Endeffekt. In der Stellungnahme von GlaxoSmithKline kam ein statistischer Aspekt, der ganz interessant ist, nämlich die Frage, wann es statthaft ist, das Ergebnis verschiedener Studien in einer Meta-Analyse zu rechnen, dass man also einen gepoolten Effekt herausbekommt und den auch darstellt und interpretiert. Es ist letztlich eine Frage, wie groß die Heterogenität ist, die man da beobachtet. Da gibt es ja statistische Maße, um das einzuschätzen. Die Frage, wann man poolt und wann nicht, ist zumindest nach meinem Kenntnisstand in der Literatur noch nicht klar beantwortet. Wir hatten ja ein konkretes Beispiel. Bei dem Vergleich der Fixkombinationen Budesonid/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation sieht die Situation so aus: Wir haben zwei Studien vergleichbarer Präzision vom Effektschätzer her. Der eine Effektschätzer liegt zugunsten der einen Fixkombination, die andere Studie zeigt einen Effekt zugunsten der anderen, beide nicht signifikant. Wir haben eine moderate Heterogenität. Der p-Wert für den Heterogenitätstest liegt bei etwa 0,2, das  $I^2$  bei etwa 38 %. Wir haben in diesem Fall von einem Poolen der Ergebnisse abgesehen mit der Begründung, dass wir hier eine qualitative Heterogenität haben, das heißt, zwei Studien mit entgegengesetzten numerischen Effekten. In der Stellungnahme wurde das kritisiert, wir mögen es nachholen, das zu poolen, und das Ergebnis auch entsprechend interpretieren. Ich denke, dass man in dem Fall poolen kann, ist gar nicht so diskussionswürdig. Das können wir auch nachholen und darstellen. Es ist klar, was in dieser Situation, zwei Effekte auf beiden Seiten des Nulleffekts, vergleichbare Präzision, herauskommt. Im Mittel kommt natürlich ein Effekt genau bei der Null oder dem Odds Ratio fast 1 heraus. Sie sagen, wir sollten das gepoolte Ergebnis nicht nur darstellen, sondern auch entsprechend interpretieren. Unsere jetzige Interpretation dieses Ergebnisses war ja, dass wir keinen Vorteil zugunsten einer der Fixkombinationen sehen. Meines Erachtens ändert sich daran nichts, wenn wir den gepoolten Effekt betrachten.

**Norbert Banik:** Es ist wieder ein statistisches und inhaltliches Argument in einem. Vielleicht fange ich am Ende an. Wir wollen, dass es wirklich durchgeführt und interpretiert wird, nicht nur, weil es unseres Erachtens mit dieser moderaten Heterogenität wirklich möglich ist, sondern auch, weil es durch die starke p-Wert-Orientierung des Instituts bei seiner Nutzenbewertung dazu führt, dass, wenn ich keine Meta-Analyse durchführe, ich auch keinen p-Wert haben kann, und deshalb fällt die daraus gewonnene Evidenz mindestens eine Klasse tiefer und wird eben nicht interpretiert. Das heißt, wir haben da irgendetwas Heterogenes gesehen. Wir konnten keine Meta-Analyse machen. Das können wir nicht interpretieren.

Wenn wir aber eine machen, dann haben wir einen p-Wert, der uns vielleicht irgendwie zufriedenstellt. Und dann interpretieren wir es sofort. Diese Diskussion ist zusammen zu sehen. Deshalb komme ich jetzt doch noch auf das statistische Thema mit der Orthogonalität der Zerlegung. Wenn ich nämlich die übergeordnete Meta-Analyse nicht mache aus Gründen des Heterogenitätsarguments und dann die untergeordnete, die eine Untermenge der gleichen Ereignisse betrachtet, durchführe aufgrund des Arguments, dass da Homogenität herrsche, dann wird es statistisch sehr fragwürdig, denn es stellt sich die Frage, wo dann die Heterogenität hin ist. Die ist dann höchstwahrscheinlich in der Komplementmenge, die aber sehr wohl in den Nenner dieser durchgeführten Meta-Analyse eingeht. Das heißt, zu irgendwas muss man sich durchringen. Entweder macht man sich dieses Konzept zu eigen, wie es auch im Methodenpapier steht, dass man Meta-Analysen mit moderater Heterogenität und unabhängig von dem Ergebnis durchführt und dann auch interpretiert, oder man weicht davon ab. Aber dann sollte man sozusagen auch die inhaltliche Schlüssigkeit wahren und sagen: Eine Meta-Analyse, die formal homogen erscheint, führe ich dann auch nicht durch, wenn sie eigentlich auf einem heterogen erkannten Datenmaterial beruht. Das scheint mir irgendwie logisch zusammenzuhängen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** So gehen wir Ihrer Meinung nach nicht vor?

**Norbert Banik:** Bis jetzt noch nicht. Bis jetzt ist diese übergeordnete Meta-Analyse nicht durchgeführt – heterogen. Die untergeordnete ist durchgeführt – homogen.

**Guido Skipka:** Das ist natürlich eine entscheidende Frage, ob es eine Operationalisierung gibt, wann die Heterogenität zu groß ist, dass wir von einer Meta-Analyse absehen. Ich denke, hier im konkreten Fall liegen wir gar nicht auseinander. Wir haben hier eine qualitative Heterogenität, wo man auch ohne das Poolen sofort sieht, dass am Gesamtschätzer nichts herauskommt. Da haben wir vielleicht etwas vorschnell gesagt, wir brauchen das nicht darzustellen, weil sich am Ergebnis nichts ändert. Wir können das auf jeden Fall nachholen. Trotzdem meine Frage an Sie: Hätten Sie einen Vorschlag für ein Kriterium, wann man einen gepoolten Schätzer darstellt und wann nicht? Macht man das am  $I^2$  oder vielleicht am p-Wert des Heterogenitätstests, aus einer Kombination von beiden oder vielleicht anhand eines anderen Maßes fest? Das ist meines Erachtens noch nicht geklärt. Es wäre schön, eine solche Regel zu haben.

**Norbert Banik:** Ich hätte so eine Entscheidungsregel, auch wenn ich jetzt nicht darauf vorbereitet bin, dass ich die hier auspacken muss. Die liegt sehr nahe bei Ihrer eigentlich im Methodenpapier selber festgeschriebenen Regel. Ich würde es zunächst an inhaltlichen Kriterien festmachen. Hier gibt es eine inhaltliche Homogenität. Zweitens würde ich sagen, dass das  $I^2$ -Maß dafür ein gutes Maß ist und dass, wie es im Methodenpapier 3.0 steht, unter 50 % keine Zweifel bestehen, dass man sie durchführen kann. Man könnte ja auch dann, selbst wenn man da im Zweifel ist, feste und zufällige Effekte gegenüberstellen und sagen: Ich bin nicht ganz sicher. Jetzt mache ich mal beides. Das wäre ja alles möglich im Sinne von

Sensitivitätsanalyse. Aber unterhalb von 50 %, wie Sie es selber im Methodenpapier schreiben, sollten Meta-Analysen eigentlich durchgeführt werden können.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Aber was macht das für einen Unterschied? Die Darstellung ist doch da. Wo, wenn Sie eine Meta-Analyse rechnen, ändert sich die Schlussfolgerung?

**Norbert Banik:** Die ändert sich dahin gehend, wie das Institut bisher Ergebnisse interpretiert, indem es eben nicht durchgeführte Analysen als nicht vorhandene Aussage interpretiert. Das ist ja hier nicht der Fall. Da muss man wirklich sagen: Eine durchgeführte Meta-Analyse hat da keinen Unterschied ergeben. Also gibt es diesbezüglich offensichtlich keinen Unterschied zwischen den verglichenen Therapieformen.

**Guido Skipka:** Wir müssen in der Formulierung sauber bleiben. Aus einem nicht signifikanten Ergebnis in der Meta-Analyse sollten Sie niemals schlussfolgern, es gibt keinen Effekt. So habe ich Sie am Ende verstanden.

**Norbert Banik:** Es gibt keine Evidenz für einen Effekt.

**Guido Skipka:** O. k.

Im Methodenpapier 3.0 haben wir keine strikte Regel, dass wir sagen, bei einem  $I^2$  unter 50 % poolen wir in jedem Fall. Wir haben ein bisschen diskutiert, dass man sich den p-Wert des Heterogenitätstests anschauen kann, wobei man sich über das Niveau Gedanken machen kann, ob 5 %, 10 % oder 20 %. Im Methodenpapier steht eine grobe Einordnung,  $I^2$  im Bereich 25 %, 50 %, 75 % kann man als niedrige, mittlere oder hohe Heterogenität betrachten. Aber eine strikte Regel haben wir im Methodenpapier nicht, wobei es vielleicht wünschenswert wäre. Ich bin aber auf der anderen Seite nicht ganz sicher, ob man sich dann nicht bestimmte Dinge verbaut. Es gibt ja immer Sonderfälle. Man muss sich auch anschauen, wo die Effekte liegen. Ich kann eine große Heterogenität haben, aber bei allen Studien einen wirklichen Effekt sehen, dann habe ich viel weniger Probleme, ein Ergebnis zu poolen. Ich muss dann halt nur noch darstellen, dass es eben nicht homogen ist. Aber konkret in diesem Fall hatten wir eine mäßige Heterogenität um die null. Da muss man sich schon fragen, was einem dann das mittlere Ergebnis liefert, das dann natürlich auch bei null liegt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Für mich würde sich die Schlussfolgerung nicht ändern. Wir würden dann in beiden Fällen schreiben, wenn es so wäre, dass es keinen belegten Effekt gibt, ob man es nun poolt oder nicht.

**Bernd Richter:** Eine kurze methodische Anmerkung: Man darf nicht vergessen, dass die statistischen Maße in erster Linie Signalcharakter haben. In den Originalpapers von Higgins zum Beispiel für  $I^2$  gibt es keine absolute Grenze. Man spricht da von substanzieller Heterogenität, wenn sie größer 50 % ist, manchmal ist es 75 %. Aber das sind Signalcharaktere. Das heißt, selbst wenn ich statistisch gesehen eine Heterogenität von 0 %

habe, kann ich natürlich eine große klinische Heterogenität haben, die sich nicht unbedingt in dem statistischen Maß widerspiegeln muss. Das bedeutet, man muss letztlich immer wieder die Daten auch aus klinischer Sicht betrachten. Wenn ich so wenige Studien habe, wo eine Meta-Analyse bei dem bisschen an Information, was man da hat, sowieso nur hypothesengenerierend sein kann, dann wird man beachten, dass die Heterogenität nicht der Feind des Meta-Analysten ist, sondern sein Freund. Das heißt, ich könnte dann wieder in die Daten einsteigen, wenn ich denn Unterschiede sehen würde, woran sie denn eigentlich liegen und ob es klinische Gründe dafür gibt. Dann wird es erst interessant.

**Norbert Banik:** Ich danke Herrn Richter dafür, dass er das bestätigt, was ich gesagt hatte. Ich würde auch Herrn Skipka voll und ganz zustimmen, dass es mit der harten Schwelle nicht getan ist, dass wir das damit nicht unbedingt bezwecken wollten und dass das aus unserer Sicht für die Bewertung des Instituts ausschlaggebend ist, weil wir – ...Das ist eine alte methodische Diskussion, dass wir uns hier generell in einer Post-hoc-Bewertung befinden, dass wir sozusagen das Multiplizitätsproblem eine bestimmte Zahl von Endpunkten haben. Es kommen ja auch noch andere infrage. Wir haben bereits über die verschiedenen Operationalisierungen gesprochen. Wenn ich dann von den Ausgewählten einige von der statistischen Betrachtungsweise weglasse, dann hat das ein Hunting-for-significance-Problem. Den einen gefundenen Signifikanten interpretiere ich dann und die anderen entweder nicht Untersuchten oder nicht Durchgeführten oder nicht Berichteten nicht. Deshalb gehört es für mich zu einer guten wissenschaftlichen Praxis in dieser Post-hoc-Situation, das, was man gemacht hat und wo es sinnvoll und vertretbar ist, dann auch über einen Kamm methodisch zu behandeln.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das ist angekommen. Ich bin nicht sicher, ob es wirklich eine Divergenz in der Interpretation dessen, was Sie gesagt haben, gibt. Hierüber müssen wir noch einmal nachdenken. Ich sehe da erst einmal keinen Widerspruch zu dem, was wir machen. Wir müssen uns anschauen, ob es solche Beispiele gibt. Ich folge Ihnen da und die anderen, glaube ich, weitgehend auch, sodass man sich das durchaus noch einmal angucken kann, ob das ein Problem ist.

Ich rufe auf:

### **Tagesordnungspunkt 3:**

#### **Adäquater Vergleich der Interventionen in der Studie Vogelmeier 2005?**

Welche Nachfragen haben wir?

**Beate Wieseler:** Das ist die Studie, die das Budesonid / Formoterol SMART-Therapieregime vergleicht mit Fluticason/Salmeterol in einer symptomangepassten Dosierung. Hier wird von GlaxoSmithKline vorgebracht, dass es sich bei dieser Studie nicht um einen fairen oder adäquaten Vergleich der beiden Fixkombinationen handelt. Da würde ich einfach Glaxo



bitten, noch einmal auszuführen. In Ergänzung dazu würde ich um die Einschätzung von AstraZeneca zu dieser Frage bitten.

**Marion Trautmann:** Ein Punkt ist sicher, dass in diesem Studiensetting verglichen wurde Salmeterol/Fluticason-Kombination in einer Anwendung, dass die Patienten ja nicht direkt die Dosierung des Präparates variieren konnten, sondern dies nur über den Arzt möglich war, im Vergleich mit der anderen Kombination, die die Patienten täglich variieren konnten. Das akzeptieren wir, weil es eben im Rahmen des Studiensettings so ist, dass das die einzige Möglichkeit ist, diesen variablen Ansatz zu vergleichen, auch wenn wir empfehlen, dass die Dosis unseres Präparates für mindestens drei Monate konstant sein sollte, um das Erreichen eine Asthmakontrolle zu erzielen.

Ein Kritikpunkt unsererseits ist, dass in dieser Studie sehr unterschiedliche Patienten eingeschlossen worden sind, also ein sehr breites Patientenkollektiv, mit einer Lungenfunktionsgrenze von 40 bis 90 % des Sollwertes mit einer mindestens schweren Exazerbation nach dieser Studie, auch oralsteroidpflichtig über mindestens zwei Wochen im vorausgegangenen Jahr, symptomatisch und mit hochdosierter Anwendung von Bedarfsmedikation. Die Patienten, wenn man die demografischen Daten betrachtet, haben einen sehr breiten Range ihrer Lungenfunktion und auch eine hohe Dosis vor Behandlung mit inhalativen Steroiden bis zu 3000 Mikrogramm pro Tag – vorgegeben war eine Mindestdosis von 500 Mikrogramm pro Tag – gehabt. 38 % des Patientenkollektivs haben zusätzlich ein lang wirksames Betamimetikum gehabt. Es war also ein Patientenkollektiv, das auch Schwerasthmapatienten eingeschlossen hat. Hier war es aber so, dass nach der ersten zweiwöchigen Vorphase, in der die Patienten so behandelt worden sind, wie sie in die Studie aufgenommen wurden, die Patienten zu einer standardisierten Behandlung randomisiert wurden, entweder mit Salmeterol/Fluticason-Kombination 50/250 zweimal eins, also die Standarddosis, gegenüber der anderen Fixkombination zweimal zwei Inhalationen, aber plus bedarfsweise auch die Formoterol/Budesonid-Kombination. Wir sehen hier in den ersten vier Wochen eine Ungleichbehandlung, dass eben die Patienten unter der Therapie mit SMART die Möglichkeit hatten, ihre Dosis des inhalativen Kortikosteroids zu erhöhen, was den anderen Patienten nicht möglich war, und sicher in dem Patientenkollektiv Patienten waren, die nicht für diese Standarddosis geeignet waren. Da man den primären Endpunkt auf die Zeit bis zur ersten Exazerbation festgelegt hat, war es natürlich so, dass diese ersten vier Wochen auch dazu beigetragen haben, dass Patienten, die in diesen vier Wochen nicht adäquat behandelt wurden, dann exazerbationsgefährdet waren.

**Kai Richter:** Zu den einzelnen Punkten, die Sie, Frau Trautmann, angesprochen haben: Mir ist nicht ganz klar, wie die Tatsache, dass das Patientenkollektiv so heterogen war, im Zusammenhang zu dem Vergleich der beiden Gruppen in der Dosisanpassung steht. Es war ja eine Standarddosis. Sie konnten ja für beide Gruppen die Dosis erhöhen. Sie konnten ja auch beim Salmeterol/Fluticason auf 550 im Rahmen der Studie gehen.

**Marion Trautmann:** Aber nicht innerhalb der ersten vier Wochen. In den ersten vier Wochen war ja die Dosierung fest gewählt. Alle Patienten haben nur die Standarddosis erhalten, also nicht die Möglichkeit, die Dosis zu erhöhen.

**Kai Richter:** Gut, für die ersten vier Wochen. Später konnte es erhöht werden. Das ist richtig. Das Design konnte man ja nur so durchführen, weil man es mit Ihrem Inhaler so anpassen muss, auch den Inhaler wechseln muss. Das ist ja etwas, was sozusagen designinhärent ist. Wir hatten ja schon bei den anderen Besprechungen den Punkt des Vergleichs. Hier stand jetzt in der Agenda ein adäquater Vergleich der Intervention. Das ist für mich ein anderer Punkt als der Punkt, was es für Patienten waren. Da ist mir noch nicht ganz klar, warum der Vergleich jetzt nicht als adäquat angesehen wird.

Noch eine Frage an Frau Wieseler: Den Punkt „fairer adäquater Vergleich“ hatten wir schon häufiger. Dort haben wir angemerkt, dass die richtige Vorgehensweise wäre, eine breite Bewertungsbasis zu wählen. Das heißt, Sie vergleichen gegen alle möglichen Gruppen. Das haben wir beim letzten Mal auch im Berichtsplan diskutiert. Das kommt jetzt etwas auf das Thema des Vergleichs, der zugelassen ist, zurück. Meine Frage ist, wie Sie „adäquat“ und „fair“ definieren.

**Marion Trautmann:** Unser Kritikpunkt hat sich insbesondere darauf bezogen, dass in diesem breiten Patientenkollektiv sicher Patienten waren, die mit der Anfangsdosis von der Fluticason/Salmeterol-Kombination nicht angemessen eingestellt waren, weil sie zuvor eine höhere Dosis gehabt haben und innerhalb der ersten vier Wochen keine Möglichkeit der Veränderung bestand. Da der Punkt „Zeit bis zur ersten Exazerbation“ gewählt war, war es so, dass das Risiko für diese Patienten, die am schweren Ende waren, natürlich höher war zu exazerbieren. Wenn Sie sich insgesamt ansehen, wie viele Patienten es mit Notaufnahme und / oder Hospitalisierung gab, dann stellen Sie fest, dass es insgesamt über die gesamte Studiendauer weniger als 5 % waren im Vergleich zu der jeweiligen Patientengruppe. Es war also sicher nur ein kleiner Anteil. Aber unserer Meinung nach ist die Studienpopulation zu breit gefasst gewesen, um am Anfang die Dosis nur auf eine Dosis festzulegen.

**Kai Richter:** Wenn Sie sich die Grafik Exazerbationen versus der Zeit, die beobachtet wurde, also bis zu einem Jahr, anschauen, dann sehen Sie, dass die Gruppen erst deutlich nach diesen vier Wochen anfangen, sich zu trennen. Erst nach 60 bis 70 Tagen sehen Sie, dass sie einen Unterschied in der Exazerbationsrate haben. Insofern kann ich das Argument, dass Sie sagen, in den ersten vier Wochen konnte nicht angepasst werden, im Moment nicht ganz nachvollziehen. Eine Dosisanpassung, die in der Praxis in der Regel durch einen Arzt durchgeführt wird, erfolgt in der Regel nicht unbedingt nach einer Woche oder zwei Wochen, sondern es kann auch nach vier Wochen erfolgen. So war es im Design vorgesehen. Für mich ist entscheidend, dass die Auftrennung der Gruppen in Exazerbationen erst wesentlich später erfolgt, zu einem Zeitpunkt, wo eine Dosiserhöhung durchaus erlaubt war.

**Marion Trautmann:** Ich gebe Ihnen recht, dass die Differenz nicht in den ersten vier Wochen aufgetreten ist. Aber ich bin der Meinung, dass die Konsequenz dieser Unterdosierung in den ersten vier Wochen für eine häufigere Exazerbation ausschlaggebend war, und zwar bis etwa zu dem Tag 80. Wenn Sie dann weiterhin die Kurven verfolgen, sehen Sie ziemlich parallele Kurvenverläufe.

**Kai Richter:** Aber wenn die Patienten vor der Studie oder in der Run-in-Phase unterbehandelt gewesen wären, dann wären sie – das wird ja kontrolliert – entsprechend ausgefallen. Wenn Sie sagen, es ist eine wesentliche Unterbehandlung in der Anfangsphase der Studie, die nachher nicht mehr korrigiert werden konnte, dann müsste man das wesentlich vorher sehen können. Das ist ein Punkt der Studienpopulation in den ersten vier Wochen der Studie. Das ist für mich ein ganz anderer Punkt als der Vergleich, wie eine Dosisanpassung stattfinden konnte. Ich bin jetzt nicht ganz sicher, wo der Schwerpunkt auf der Agenda liegt, auf dem Vergleich zwischen den Gruppen oder auf dem Studiendesign dieser speziellen Studie.

**Beate Wieseler:** Der Schwerpunkt liegt in der Tat auf der Vergleichbarkeit der Gruppen. Mit einem adäquaten Vergleich meinen wir, ob die Therapie, die dem Patienten in den beiden Gruppen angeboten wird, im vergleichbaren Maße adäquat ist. Wenn ich Frau Trautmann richtig verstanden habe, dann ist die Meinung von GlaxoSmithKline, dass bezüglich Ihres Präparats ein Teil der Population unterdosiert ist und dass eine nicht hinreichende Möglichkeit der Dosisanpassung besteht. Da möchte ich darauf hinweisen, dass es ja nicht so war, dass die Dosierung in den ersten vier Wochen nicht verändert werden konnte. Das war ja etwas, was uns dazu bewogen hat, zu sagen, das ist ein geeigneter Vergleich dieser beiden Präparate, dass Sie zu jedem Zeitpunkt der Studie zusätzliche, nicht geplante Visiten zur Dosisänderung vorgesehen haben in diesem Arm. Die Frage, die sich hier stellt, ist, wenn ich Frau Trautmann richtig verstehe, ob die Population, die in diese Behandlung reingeht, in einem Maße unterdosiert ist, dass das Ergebnis alleine dadurch zu erklären ist. Ist das die richtige Interpretation Ihrer Einwände?

**Marion Trautmann:** Ein Teil der Population ist unterdosiert, sodass die Wahrscheinlichkeit von Exazerbationen nicht unbedingt nur innerhalb der vier Wochen, sondern dann auch bis zu 80 Tagen erhöht ist.

**Beate Wieseler:** AstraZeneca sah in dieser Studie vor, dass die Dosis durchgängig durch die Studie angepasst werden konnte. Das halten Sie nicht für ausreichend?

**Marion Trautmann:** Die Dosis konnte angepasst werden. Es waren ja reguläre Arztbesuche nach dem ersten Monat und dann in immer größeren Abständen vorgesehen. Nach einem Monat ist es möglicherweise dem Arzt zu kurz gewesen, um die Dosis zu verändern, wenn der Patient nicht bereits von starken Beschwerden berichtet hat.

**Kai Richter:** In der mittleren Dosierung sind es 500 Mikrogramm Fluticason gewesen, was einem Äquivalent von etwa 1000 Mikrogramm Budesonid – vielleicht ist das von klinischer Seite zu kommentieren – entspricht. Im Range – das ist richtig, was Sie sagten, Frau Trautmann – hat man die entsprechende Variabilität in dem Schweregrad gehabt. Aber noch einmal – das hatte auch Frau Wieseler angemerkt –: Wenn jemand in diesen vier Wochen damit nicht zurechtgekommen wäre, wäre er möglicherweise aus der Studie herausgenommen worden. Wenn Sie Steroidreduktionsstudien durchführen, dann sehen Sie, dass die Effekte nach zwei bis vier Wochen auftreten, aber nicht nach zwei bis drei Tagen. Das heißt, wenn die Patienten in der Run-in-Phase schon nach zwei Wochen mit einer völlig unzureichenden Steroiddosis behandelt und respektive deutlich reduziert wurden für den Schweregrad, dann müssten die eigentlich aus der Studie herausfallen und sich die Gruppen wesentlich früher trennen, auch in der Exazerbationsrate. Wie erklären Sie, dass sich in dem Verlauf, der in der Publikation der Exazerbationsrate dargestellt ist, die Gruppen erst nach 80 bis 100 Tagen trennen, wenn das so einen starken Effekt hat?

**Marion Trautmann:** So, wie ich es aus der Publikation lese, haben die Patienten in der Vorphase ihre Dosis weiterbekommen, die sie vor der Studie hatten. Sie sind dann nach der zweiwöchigen Vorphase zu einer der beiden Gruppen randomisiert worden. Sie wurden dann entsprechend reduziert, gegebenenfalls also solche Patienten mit sehr hohen Dosen inhalativer Steroide plus gegebenenfalls ein LABA dann auf die Standarddosierung der Fluticason/Salmeterol-Kombination. Bis sich hier Auswirkungen zeigen, kann es durchaus über die vier Wochen hinweggehen.

**Kai Richter:** Wobei das für beide Gruppen galt. Das ist im Vergleichsarm bei Symbicort genauso gewesen. In den ersten vier Wochen bestand keine Möglichkeit, die Dosis zu erhöhen.

**Norbert Banik:** Wir sehen hier ganz klar eine strukturelle Ungleichheit dieser beiden Arme der Studie, die nicht auf die unterschiedlichen Möglichkeiten zurückzuführen ist, die in der Therapie selbst gegeben sind, die wir ja einräumen. Dadurch, dass die untere Grenze der Vortherapie bereits sozusagen das therapeutische Äquivalent zu der mit der Salmeterol/Fluticason-Fixkombination möglichen Dosierung zumindest in der ersten Phase darstellt, ist ja klar, dass man eine ganze Menge von unterdosierten Patienten hat. Damit entsteht zumindest in den ersten vier Wochen eine Unterdosierung, die in der einen Gruppe stärker ist als in der anderen, wo ich ja bereits flexibel dosieren kann. Wenn dann der Patient in dieser Phase zum Arzt geht, selbst wenn er das schon registriert – da wäre Arzt und Patient zu fragen, wann und wie merkt er es überhaupt –, kann es ja bereits den Tatbestand einer Exazerbation erfüllen. Das heißt, genau durch dieses Hingehen kreierte er schon einen Event im Endpunkt, der zu einer erhöhten Rate und zu einer früher Exazerbation geführt haben kann. Wenn man die ganze Studie mit etwas weniger schweren Patienten gemacht hätte, wäre meines Erachtens dieser strukturelle Unterschied nicht da gewesen. Aber dadurch, dass man den Schweregrad extra hoch gewählt hat, hat man diese Inbalance geschaffen. Das ist für

mich ein relativ klarer Ausweis, dass man das Ergebnis zu einem bestimmten Anteil präjudiziert.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Frau Wieseler, gibt es dazu weitere Fragen? Das könnten wir sonst hier endlos fortsetzen.

**Beate Wieseler:** Ich muss sagen, dass mir selbst die Einschätzung noch nicht ganz klar ist. Es ist halt schwer, von den Daten, die aus der Publikation verfügbar sind, den Schweregrad dieser Asthmapopulation einzuschätzen. Sie haben auf die oberen Grenzen von Ranges, die angegeben sind, Bezug genommen. Da fällt mir schwer, einzuschätzen, ob das ein relevanter Teil der Patienten ist oder ob es einzelne Patienten sind, die außerhalb der mittleren Werte liegen. Ist diese Studie mit anderen Fixkombinationenstudien vergleichbar, in denen diese Dosierungen eingesetzt werden? Es fällt uns schwer, aus den verfügbaren Daten abzuschätzen, wie hoch ein Anteil an tatsächlich schweren Patienten ist. Deshalb ist es auch schwer, einzuschätzen, welche Relevanz Ihr Argument hat. Was andererseits in dieser Studie möglich ist, ist die Dosisanpassung an außerplanmäßigen Visiten. Mir fällt es im Moment schwer, einzuschätzen, wie relevant diese potenzielle Inbalance ist.

**Norbert Banik:** Sie haben ja vielleicht ausführlichere Auswertungen als in den Publikationen zur Verfügung. Vielleicht ist es möglich, das einzuschätzen, wie sich die Patienten in Bezug auf Ihre Baselinecharakteristika verteilen.

**Beate Wieseler:** Wir haben keine zusätzlichen Daten zu dieser Studie.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ich rufe auf:

#### **Tagesordnungspunkt 4:**

##### **Verschiedenes**

Gibt es weitere Aspekte, die unklar geblieben sind?

**Peter Kardos:** An dieser Stelle möchte ich noch einmal auf die Diskussion bezüglich Adhärenz und Patientenschulung zurückkommen. Ich möchte darauf hinweisen wie auch in meinem Schreiben, dass es falsch wäre, anzunehmen, dass man durch Schulung die Adhärenz sozusagen ersetzen kann. Das ist ein ganz wichtiger Punkt. Die Kortisonadhärenz ist ja durch die fixe Kombination gegeben. Bei vielen Patienten geht es. Es gibt aber welche, bei denen es nicht geht. Es gibt aber am anderen Ende auch solche Patienten, die die Lupe nehmen, sich die Zusammensetzung der Kombinationspräparate anschauen und dann im Wörterbuch oder Internet nachgucken, ob Fluticason und Budesonid – das ist nicht immer so klar – wirklich Kortison ist. Das ist sicherlich ein Punkt, dem IQWiG nach unserem Gefühl nicht ausreichend Aufmerksamkeit schenkt. Wir haben eine große Patientenpopulation, ein Anteil von 30, 40, 50 % der Asthmatiker – es hängt auch davon ab, wo man tätig ist –, die eine berüchtigt schlechte Compliance haben. Ich möchte hier auf die Teenager hinweisen. Die kann man

nicht schulen, um die Adhärenz zu verbessern. Bei einem Großteil dieser Patienten wird hingegen durch die Kombination die Adhärenz verbessert.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wenn wir dieses Fass aufmachen, dann müssten viele für die kommende Nacht ein Hotelzimmer buchen. Ich gehe davon aus, dass Patienten natürlich nicht mit einer Lupe nachschauen müssen, was sie sprühen, denn der Arzt und Sie werden ja die Patienten darauf hinweisen, was verschrieben wird, und die Zusammensetzung erklären. Es muss für die Patienten klar sein, was sie einnehmen. Sonst darf der Arzt das nicht verschreiben. Ich möchte das Fass jetzt nicht aufmachen. Das Thema ist sehr wichtig. Darüber könnten wir viel diskutieren. Aber nicht nur wegen der Zeit, sondern auch wegen des Themas möchte ich das Fass nicht aufmachen.

Gibt es andere Aspekte?

**Henning Anders:** Eine Frage zum Verfahren: Sind für die Nachreichung von Unterlagen vier Wochen – jetzt ist Urlaubszeit – für Sie in Ordnung? Frau Wieseler, können Sie die drei Studien noch einmal nennen, auf die Sie rekurren? Nicht dass es hinterher heißt, wir haben eine andere.

**Beate Wieseler:** Das kann ich Ihnen noch heute zuschicken. Es sind ja drei Ihnen bekannte Studien. Ich denke, dass Sie das innerhalb einer Woche einschätzen können.

**Henning Anders:** Also bis Ende nächster Woche. Ist das o. k.? Oder zwei Wochen?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wir werden jetzt nicht um ein paar Tage feilschen. Bitte machen Sie es zeitnah.

**Henning Anders:** Zwei Wochen. Vielen Dank.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ja, gut.

**Ingrid Voigtmann:** Noch einmal zu der Frage, die am Anfang gestellt worden ist: Ist es möglich, die Tagesordnung vorher zu bekommen?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Die Tagesordnung wird sehr kurz vor der Sitzung gefertigt. Diese hat sich noch gestern nach einer entsprechenden Diskussion geändert. Wir haben sehr enge Abläufe. Im Moment haben wir es nicht so beschlossen, aber wir haben es mehrfach diskutiert. Ich sehe die Vorteile, aber auch die Nachteile. Wenn Sie eine Tagesordnung bekommen, die hinterher nicht mehr aktuell ist, ist es unter Umständen auch schlecht. Wir werden diesen Punkt noch einmal in der Methodengruppe besprechen. Es wäre natürlich wünschenswert. Die Bearbeitungszeiten sind durch verschiedene Einflüsse zu lang. Wir müssen die Abläufe straffen. Deswegen ist eine solche Abstimmung so frühzeitig bisher nicht möglich gewesen. Ich sehe das, dass Sie das möchten. Wir werden das einmal auf die

Tagesordnung der Methodengruppe setzen und diskutieren, ob wir das machen. Das darf aber nicht zu einer weiteren Verzögerung der Bearbeitungszeiten der Berichte führen.

**Kai Richter:** Es ist natürlich schwierig, auf Punkte einzugehen, wenn wir uns nicht darauf vorbereiten können. Bei einer allgemeinen Diskussion ist es sicherlich etwas anderes.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Aus Ihrer Sicht sehe ich das vollkommen ein. Es sind aber noch verschiedene andere Aspekte zu sehen. Vielleicht können wir eine vorläufige Tagesordnung verschicken. Das müssen wir uns überlegen. Ich kann Ihnen zusagen, wir werden das im Institut besprechen. Wir sehen die Notwendigkeit aus Ihrer Sicht ein, aber die Abläufe müssen gewährleistet sein.

Ich bedanke mich für die hilfreiche Diskussion und wünsche Ihnen nach einem kleinen Imbiss eine gute Rückreise und eine schöne Urlaubszeit.

**Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen**



# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen .....</b>	<b>A2</b>
<b>A 1.1    Asche Chiesi GmbH .....</b>	<b>A2</b>
<b>A 1.2    AstraZeneca GmbH .....</b>	<b>A6</b>
<b>A 1.3    Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. ....</b>	<b>A29</b>
<b>A 1.4    Deutsche Atemwegsliga.....</b>	<b>A34</b>
<b>A 1.5    Deutscher Allergie- und Asthmabund e. V. (DAAB) .....</b>	<b>A42</b>
<b>A 1.6    GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co. KG .....</b>	<b>A48</b>
<b>A 1.7    Janssen-Cilag GmbH .....</b>	<b>A65</b>
<b>A 1.8    Novartis Pharma GmbH.....</b>	<b>A71</b>
<b>A 1.9    Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.....</b>	<b>A75</b>

## **A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen**

### **A 1.1 Asche Chiesi GmbH**

**Autoren:**

Nachtigall, Detlef Dr.

**Adresse:**

Dr. Detlef Nachtigall

Asche Chiesi GmbH

Gasstraße 6

22761 Hamburg

**Stellungnahme des Unternehmens Asche Chiesi GmbH  
zum IQWiG-Vorbericht " Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang  
wirksamen Beta-2- Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit  
Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag " [Auftrag A07-01] vom 31.05.2008**

**Bewertung der Studienqualität - Papi 2007a**

Von Seiten des IQWiG wurde kritisch angemerkt, dass eine Diskrepanz der Daten zur Verträglichkeit zwischen der Publikation (Papi 2007a) und dem Studienabschlussbericht vorliegt. Aufgrund einer missverständlichen Darstellung der Unerwünschten Ereignisse (UE) wurde diese Studienpublikation als "grob mangelhaft" klassifiziert.

Wir möchten insbesondere betonen, dass der klinische Studienbericht das einzig offizielle Dokument darstellt, in dem alle Studiendaten im Detail dargestellt sind. Im Gegensatz dazu muss die Publikation der Ergebnisse in einer wissenschaftlichen Zeitschrift grundsätzlich den spezifischen Erfordernissen des Journals (z.B. Länge des Beitrages) angepasst werden. Selbst wenn die Veröffentlichung den offiziellen Anforderungen für Manuskripte in biomedizinischen Zeitschriften (1) und den CONSORT Richtlinien (2) entspricht, ist die Information in einem wissenschaftlichen Beitrag nicht die gleiche wie im Studienabschlussbericht.

Die Gesamtzahl der Patienten mit Unerwünschten Ereignissen (UE, Adverse events, AEs), wie sie im Studienbericht dokumentiert wurde, lag bei 40 in der BDP/F-Gruppe und bei 43 im BUD/F-Studienarm. Die Anzahl von Patienten mit medikamentenbezogenen UEs ist mit 15 in der BDP/F-Gruppe und 18 in der BUD/F-Gruppe angegeben. Diese Zahl bezieht sich auf "Adverse Drug Reactions", d.h. "*Drug-related adverse events*" und steht in Übereinstimmung mit dem Studienabschlussbericht. Wir sind Ihnen sehr dankbar, dass Sie uns auf einen Fehler in der Publikation auf der Seite 686 im Abschnitt "Tolerability" aufmerksam gemacht haben. Das erste Wort im zweiten Satz muss anstatt "AEs" richtigerweise "Adverse drug reaction (ADR) heißen. Wir haben bereits eine Berichtigung (Erratum) an das European Respiratory Journal (siehe Anlage) abgesandt.

Die Autoren hatten sich entschieden nur die medikamentenbezogenen Unerwünschten Ereignisse im Text zu erwähnen, weil diese von besonderem Interesse für den Leser bzw. die Ärzte sind. Darüber hinaus wird aber in der Tabelle 4 auf Seite 687 der Veröffentlichung auch auf alle Unerwünschten Ereignisse (UEs, die bei mehr als 2 % der Patienten auftraten) verwiesen. Diese Tabelle 4 ist exakt die gleiche Darstellung, wie sie auch im Studienbericht (CSR, Tabelle 4, Abschnitt 12.2.2) zu finden ist.

Nach Beseitigung des Fehlers sind die Aussagen in der Publikation und im Studienbericht bezogen auf die Unerwünschten Ereignisse in Zusammenschau mit der Tabelle 4 nicht mehr als missverständlich anzusehen. Insbesondere möchten wir darauf hinweisen, dass diese missverständliche Darstellung keinen Einfluss auf das Verhältnis der Unerwünschten Ereignisse zwischen beiden Behandlungsgruppen hatte. Ganz gleich, ob die Gesamtzahl der UEs oder die medikamentenbezogenen UEs zugrunde gelegt werden, das Ergebnis des Vergleichs der Verträglichkeit beider Fixkombinationen bleibt unverändert.

Da diese unklare Illustration der Unerwünschten Ereignisse keinen Einfluss auf die Bewertung der Verträglichkeit hatte, möchten wir Sie bitten, auch aufgrund der bereits erfolgten Korrektur die Bewertung der Studienqualität von Papi 2007a zu korrigieren.

## Weitere, bisher nicht berücksichtigte Evidenz

Im vorliegenden Bericht wurde nicht alle verfügbare klinische Evidenz berücksichtigt. Insbesondere beim Vergleich der fixen Kombination aus Beclometason und Formoterol mit der separaten Applikation der Komponenten über zwei Inhaler, hat das Institut die folgende Studie nicht bewertet:

*Bonnet-Gonod F, Kottakis I, Hofman T, Dymek L, Bousquet J.  
Beclometasone dipropionate/formoterol in a single inhaler improves lung function and clinically meaningful outcomes in moderate to severe asthma  
Eur Respir J 2006; 28, Suppl 50: Poster 1320, ERS München, 2006*

Eine mögliche Erklärung für die Nichtberücksichtigung kann darin liegen, dass diese Studie zum Zeitpunkt der Datenbewertung noch nicht als Vollpublikation vorlag. Mittlerweile wurde die Studie unter folgendem Titel zur Publikation eingereicht.

*G. Huchon H. Magnussen A. Chuchalin L. Dymek F. Bonnet Gonod; J. Bousquet  
Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler*

Das entsprechende Manuskript haben wir der Stellungnahme beigelegt.

Die CT03-Studie war als eine multinationale, doppelblinde, double-dummy Phase-III-Studie an 654 Patienten über einen Therapiezeitraum von 24 Wochen angelegt. Ziel der Studie war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit der extrafeinen Fixkombination aus 100 µg Beclometason-Dipropionate (BDP) mit 6 µg Formoterol als HFA-Dosieraerosol im Vergleich zur kombinierten Behandlung aus nicht-extrafeinem BDP und Formoterol 6 µg - verabreicht über separate Inhaler - und darüber hinaus der Nachweis der Überlegenheit der Fixkombination gegenüber der Gabe von BDP (250 µg) allein.

Die Studie zeigte, dass die BDP-Formoterol-Fixkombination (Foster®) nicht unterlegen war im Vergleich zur freien Kombination aus BDP und Formoterol und überlegen war im Vergleich zur alleinigen Gabe von BDP in Bezug auf den morgendlichen PEF, dem primären Zielparameter der Studie. Ein interessantes Ergebnis dieser Studie war die Überlegenheit der Fixkombination (Foster®) im Vergleich zu den einzeln verabreichten Komponenten in Bezug auf die klinischen Parameter der Asthma-Kontrolle, einem sekundären Endpunkt der Studie. Nach unserer Kenntnis ist dies die erste randomisierte, kontrollierte Studie zwischen einer ICS/LABA-Fixkombination und der getrennten Applikation der Wirkstoffkomponenten, in der ein solcher klinischer Vorteil zugunsten der Fixkombination dokumentiert werden konnte.

In dieser Studie wurden verschiedene Formulierungen von BDP und Formoterol bei der kombinierten Gabe und bei der getrennten Applikation der Komponenten eingesetzt. Dies war begründet durch die begrenzte Verfügbarkeit von extrafeinen BDP-Formulierungen (100 µg als Dosieraerosol, z.B. Junic®, Ventolair®) und extrafeinem Formoterol (12 µg als Dosieraerosol, z.B. Forair®) zum Zeitpunkt der Studie (2004 - 2005) in den Ländern, in denen die Studie durchgeführt wurde. Zudem bestanden technische Schwierigkeiten bei der Produktion von adäquaten Dummy-Placebos.

Die Validität der Ergebnisse konnte hingegen durch die Tatsache bestätigt werden, dass randomisierte, klinische Studien mit den Einzelkomponenten der Fixkombination (Foster®)

eine ähnliche Wirksamkeit in Bezug auf die Verbesserung der Lungenfunktion zwischen extrafeinem BDP und FCKW-BDP in einem Dosisverhältnis von 1:2,5 (3) wie auch für extrafeines Formoterol (HFA-Dosieraerosol) im Vergleich zum DPI-Formoterol (Aerolizer, äquivalente Dosierungen) (4) gezeigt haben. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen bestätigt die CT03-Studie, dass Foster eine ähnliche Verbesserung der Lungenfunktion ermöglicht wie durch die getrennte Gabe der beiden Komponenten. Die Beobachtung einer zusätzlich positiven Wirkung auf die Asthma-Kontrolle durch Foster im Vergleich zur freien Kombination ist möglicherweise auf besondere Charakteristika der Fixkombination zurückzuführen.

## Literatur

1. <http://www.publicationethics.org.uk/guidelines/code>
2. <http://www.consort-statement.org/index.html>
3. Rigamonti E, Kottakis I, Pelc M, Grzelewska Rzymowska I, Feschenko Y. Comparison of a new extrafine beclomethasone dipropionate HFA134a-formulated pMDI with a standard BDP CFC pMDI in adults with moderate persistent asthma. *Eur Respir J* 2006; 28(Suppl 50): 206s
4. Dhillon S, Keating GM. Beclometasone Dipropionate/Formoterol In an HFA-Propelled Pressurised Metered-Dose Inhaler. *Drugs* 2006; 66: 1475–1483.

## **A 1.2 AstraZeneca GmbH**

### **Autoren:**

Anders, Henning

Holler, Dirk Dr.

Richter, Kai Dr.

### **Adresse:**

Henning Anders

AstraZeneca GmbH

Tinsdaler Weg 183

22880 Wedel

## Schriftliche Stellungnahme zum Vorbericht A07-01:

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

**AstraZeneca GmbH, 07.07.2008**

---

#### **1 Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien:**

##### **1.1 Bei der Einbeziehung und Interpretationen der folgenden Studien, die Eingang in den Vorbericht A07-01 (Stand: 31.05.2008) gefunden haben, sollten aus Sicht von AstraZeneca die genannten Aspekte berücksichtigt werden**

Aufgrund des ergänzend durchgeführten Vorberichts durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) umfasst die Fragestellung inzwischen den relevanten Vergleich der fixen inhalativen Kombination von Budesonid und Formoterol in der Erhaltungs- und Bedarfstherapie (Symbicort® SMART®).

Für einen vollständigen und aktuellen Bewertungsbericht sollten aus Sicht von AstraZeneca die im Folgenden genannten Aspekte berücksichtigt werden.

##### **a. Folgende Studien sind aufgrund der IQWiG-Berichtspläne A05-13 und A07-01 nicht für die Bewertung relevant:**

###### Noonan 2006:

Im Kapitel 5 des Vorberichtes (Seite 36) weist das IQWiG darauf hin, dass in der Vollpublikation von Noonan (Noonan 2006) nicht die vollständigen Ergebnisse enthalten seien.

Bei der Publikation von Noonan et al. handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie (randomised, controlled trial = RCT), die mit einem Symbicort Dosieraerosol (pressurized metered dose inhaler = pMDI) durchgeführt wurde. Für Symbicort besteht in dieser Darreichungsform in Deutschland keine Zulassung. Da das IQWiG ausschließlich Nutzenbewertungen zu in Deutschland zugelassenen Präparaten anstellt, muss diese Arbeit gemäß der Anforderungen des Berichtsplans ausgeschlossen werden.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass die Zulassung für ein inhalatives Atemwegspräparat grundsätzlich für die Kombination aus Wirkstoff/en und dem damit verbundenen, spezifischen Inhaler erfolgt. Verschiedene Inhaler unterscheiden sich grundsätzlich in der Pharmakokinetik und -dynamik. Aus diesem Grund hat das IQWiG im Abschlussbericht für den Auftrag A05-13 festgestellt, dass die Ergebnisse ausschließlich für die betrachteten Inhaler gelten.

###### D5896C00005 - Atlantis Symbicort:

Bezüglich dieser Studie merkt das IQWiG in seinem Vorbericht an, dass sie aufgrund der fehlenden Vollpublikation nicht in die Bewertung habe mit eingehen können, dass es sich jedoch um eine für die Analyse der Fragestellung potentiell relevante Studie handele. Die Studie vergleicht eine Fixkombination aus Budesonid/Formoterol als symptomadaptiertes Therapieschema (Adjustable Maintenance Dosing, AMD) oder als unveränderte Tagesdosierung mit einer Fixkombination aus Salmeterol/Fluticason als feste Dosierung (vgl. [www.astrazenecaclinicaltrials.com](http://www.astrazenecaclinicaltrials.com)). Da in Deutschland das pMDI jedoch nicht zugelassen ist, hat auch diese Studie gemäß Berichtsplan keine Relevanz für den Bewertungsprozess des IQWiG.

**b. Folgende Studien sind aus Sicht von AstraZeneca abweichend von der Auffassung des IQWiG zu interpretieren:**

Jenkins 2006:

Es handelt sich um die Ergebnisse einer dreiarmligen Studie, die Budesonid/Formoterol in der fixen Kombination und Budesonid plus Formoterol in getrennten Inhalern oder Budesonid in der Monotherapie vergleicht. Das IQWiG beschreibt in seinem Vorbericht, dass zwar ein numerisch auffälliger Unterschied des Anteils an Patienten mit leichten Exazerbationen zugunsten der fixen Kombination beobachtet wurde, dass dieses Ergebnis jedoch keine statistische Signifikanz erreichte. Wie aus der öffentlich zugänglichen Synopse (unter [www.astrazenecaclinicaltrials.gov](http://www.astrazenecaclinicaltrials.gov)) zu ersehen, handelt es sich bei dem Parameter Exazerbationen um einen sekundären Zielparameter, die Studie war folglich in der Fallzahlkalkulation nicht darauf geplant, Unterschiede hinsichtlich der Exazerbationen zwischen den Gruppen festzustellen. Dennoch ist ein Vorteil für die fixe Kombination zu erkennen. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass mit Studien, die strengen Protokollen folgen, die Abbildung der Versorgungsrealität nur unzureichend möglich ist (vgl. dazu Kap. 4.3).

Papi 2007:

Die Arbeit von Papi 2007 vergleicht die Fixkombination aus Budesonid/Formoterol mit der Fixkombination von Beclomethason/Formoterol. Sie ist nicht geeignet Unterschiede zwischen den beiden Fixkombinationen zu zeigen, da die Studie statistisch für die Überprüfung einer non-inferiority Hypothese konzipiert wurde. Mittels eines derartigen Studiendesigns kann lediglich die Hypothese, dass Intervention A nicht schlechter ist als Intervention B, innerhalb von non-inferiority margins überprüft werden. Aus diesem Grunde kann auf Basis einer Studie, bei der die Nicht-Unterlegenheit zweier Fixkombinationen in Bezug auf bestimmte therapeutische Zielkriterien gezeigt werden soll, nicht der Schluss auf positive Effekte der einen oder anderen Fixkombination gezogen werden.

Rosenhall 2002:

Diese zweiarmlige Studie vergleicht Budesonid/Formoterol in der fixen Kombination mit Budesonid plus Formoterol in getrennten Inhalern. Wie bereits im Vorbericht angemerkt – und auch aus der Publikation ersichtlich - wird hier die Wirksamkeit wie auch die Lebensqualität nur als sekundärer Endpunkt definiert. Diese Studie war also statistisch nicht darauf angelegt, Unterschiede in den beiden Gruppen bezüglich Ihrer Exazerbationen festzustellen. Somit ist das Ergebnis (kein Unterschied in den Gruppen bezüglich Exazerbationen und Lebensqualität) entsprechend unter Einbezug der oben genannten Argumente zu interpretieren. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass mit Studien, die strengen Protokollen folgen, die Abbildung der Versorgungsrealität nur unzureichend möglich ist (vgl. dazu Kap. 4.3).

Vogelmeier 2005:

In der Arbeit von Vogelmeier wird das Symbicort® SMART® Konzept mit der Therapie aus Salmeterol/Fluticason in der fixen Kombination plus Salbutamol verglichen. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Symbicort® SMART® versus Fluticason/Salmeterol bezüglich der Zeit bis zum Auftreten schwerer Exazerbationen. Diese Tatsache findet auch in den vorliegenden Bericht Eingang. Trotzdem kann laut IQWiG nicht von einem Zusatznutzen für Symbicort® SMART® ausgegangen werden, da nicht alle Daten zur Verfügung gestanden hätten. Hierbei bezieht sich das IQWiG auf den Parameter der Patientenzufriedenheit, der in der Studie mittels des SATQ (Satisfaction of Asthma Treatment Questionnaire) gemessen wurde. Der Einschluss dieses Fragebogens in das Protokoll geschah aufgrund eines Amendments und wurde in 3 von 16 Ländern durchgeführt - nicht aber in Deutschland. Da die Messung nur zu explorativen Zwecken geschah, wurde sie lediglich bei 168 von insgesamt 2143 Patienten durchgeführt, dies entspricht weniger als 10% der Patientenpopulation.

An dieser Stelle möchten wir erwähnen, dass aus Sicht von AstraZeneca dem IQWiG alle bewertungsrelevanten Daten zur Verfügung gestanden haben. Zudem wurde dem IQWiG von Seiten AstraZeneca mehrfach im Verlauf des Bewertungsprozesses Kooperationsbereitschaft schriftlich und mündlich signalisiert.

Grundsätzlich sollte die Identifizierung von klinisch bedeutsamen Vorteilen gemessen anhand patientenrelevanter Parameter gemäß Methodenpapier zur Feststellung eines Zusatznutzens führen und dies sollte auch im vorliegenden Fall im Bericht erfolgen.



## Zetterström 2001:

Bei Zetterström handelt es sich um eine dreiarmlige Studie. Verglichen wurden die Fixkombination aus Budesonid und Formoterol, die freie Kombination aus Budesonid und Formoterol sowie Budesonid allein. Bezüglich der Asthma Exazerbationen wird im Vorbericht des IQWiG erwähnt, dass in der Arbeit zwar eine auffällig niedrigere Rate der schweren Exazerbationen für die Fixkombination im Vergleich zur freien Kombination gezeigt werden kann, dass dieses Ergebnis jedoch statistisch nicht signifikant sei.

Es muss hierbei allerdings darauf hingewiesen werden, dass die Anzahl an schweren Exazerbationen per se so gering war, dass ein statistisch signifikanter Unterschied mithin nicht festgestellt werden konnte. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass mit Studien, die strengen Protokollen folgen, die Abbildung der Versorgungsrealität nur unzureichend möglich ist (vgl. dazu Kap. 4.3).

## **1.2 Ergebnisse zum Vergleich der Kombination Budesonid/Formoterol mit symptomorientierter Dosisadaptation (AMD) versus feste Dosierung der fixen Kombination Budesonid/Formoterol (sog. „Methodische Nebenfragestellung“) und versus feste Dosierung von Fluticason/Salmeterol**

Das IQWiG hat im Bericht A05-13 als sogenannte Nebenfragestellung die fixe Kombination von „Budesonid/Formoterol (AMD)“ nur im Hinblick auf den Parameter Exazerbationen bewertet (IQWiG 2007, S. 21). Gründe für die fehlende Bewertung weiterer patientenrelevanter Zielgrößen wie in den Abschnitten zur Hauptfragestellung werden nicht genannt. Auch wird im jetzt vorgelegten Vorbericht diese Fragestellung nicht erneut aufgegriffen. In diesem Zusammenhang sind folgende Punkte (wie auch ausführlich bereits in der Stellungnahme von AstraZeneca zum Vorbericht A05-13 geschildert) von besonderer Bedeutung:

In zwei der vom IQWiG diesbezüglich bewerteten Studien wurde hinsichtlich der Exazerbationen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Therapieschemas der symptomorientierten Dosisadaptation (AMD) gefunden. In der Zusammenfassung der Ergebnisse sowie dem Fazit finden diese Unterschiede jedoch keine Erwähnung. Zur Sicherstellung einer praxisrelevanten Bewertung sollten die Ergebnisse der Beurteilung der symptomadaptierten Dosierung mit fixen Kombinationen zu den Ergebnissen der alleinigen Fragestellung fixe vs. freie Kombination von inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten in Beziehung gesetzt und zusammenfassend bewertet werden.

Bei Betrachtung weiterer patientenrelevanter Endpunkte für den Vergleich der fixen Kombination im Therapieschema der festen Dosierung mit dem Therapieschema der symptomorientierten Dosisadaptation zeigen sich in einigen der eingeschlossenen Studien weitere statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des symptomadaptierten Therapieschemas in Bezug auf die Endpunkte Bedarfsmedikation, Studienmedikation und nächtliches Erwachen. Aufgrund der Eingrenzung der Betrachtung bei der Nebenfragestellung auf das Zielkriterium der Exazerbationen wurden diese Unterschiede von Seiten des IQWiG nicht in die Nutzenbewertung einbezogen.

In der Studie von Aalbers 2004 wurde die Asthma-Symptomatik mit den Kriterien einer „Well Controlled Asthma Week“ (WCAW) gemessen. Die Kriterien der WCAW schließen den Gebrauch von Bedarfsmedikation, Asthmasymptomen und Exazerbationen sowie PEF (Peak Expiratory Flow)-Werten mit ein. Die WCAW war primäres Zielkriterium, wird im Vorbericht A05-13 aber nur am Rande erwähnt. Die Ergebnisse werden nicht präsentiert. Eine WCAW wurde in der Studie von Aalbers 2004 wie folgt definiert: Während einer Woche kein nächtliches Erwachen, keine Exazerbationen und keine Änderung in der Behandlung durch unerwünschte Ereignisse sowie PEF-Werte morgens größer oder gleich 80 % des täglichen Sollwertes.

Die Ergebnisse zur Reduktion der Anzahl täglicher Inhalationen der Studienmedikation sind in allen Publikationen eindeutig: im Vergleich zur konstant dosierten Kombinationstherapie bewirkte das nach einem Dosierungsplan eingenommene Präparat eine statistisch signifikant geringere Einnahme der Studienmedikation bei verbesserter klinischer Effektivität. Gemäß den national - und international gültigen Therapieleitlinien zum Asthma bronchiale (Buhl 2006, GINA 2006) ist die Behandlung mit der niedrigsten klinisch effektiven Dosis für inhalative Steroide durchzuführen.

Im Hinblick auf die Verringerung der Anzahl von schweren Exazerbationen, der zeitlichen Dauer bis zum Auftreten einer Exazerbation sowie Senkung des Risikos einer Exazerbation zeigten die Ergebnisse dreier Studien statistisch signifikant reduzierende Effekte der AMD-Therapie mit Budesonid/Formoterol (Aalbers 2004, FitzGerald 2003, Ställberg 2003).

Innerhalb der Studien waren das Auftreten unerwünschter Ereignisse und die Anzahl der Studienaustritte in den Behandlungsarmen vergleichbar häufig.

Die vom IQWiG im Amendment beschriebene Vorgehensweise, dass bei einem nachgewiesenen Vorteil einer symptomorientierten Therapie keine Bewertung von Studien erfolgt, bei der die symptomorientierte Therapie mit einer festen Tagesdosierung verglichen wird, ist inhaltlich nicht nachvollziehbar. Mit der fixen Kombination von Fluticason/Salmeterol in den zugelassenen Wirkstärken ist eine vom Patienten durchgeführte, symptomorientierte Änderung der Tagesdosis nicht in vergleichbarer Form durchführbar.

Aus diesem Grund muss für alle Studienarme der Untersuchung von Aalbers 2004 eine vergleichende Nutzenbewertung der fixen Kombinationen erfolgen.

In der Studie von Aalbers 2004 war der Gebrauch von Bedarfsmedikation in der Behandlungsgruppe mit symptomorientierter Kombinationstherapie statistisch signifikant geringer (Gruppenunterschied: 0,23 Hübe pro Tag, 95 % KI: [0,05; 0,41]  $p < 0,05$ ). Des Weiteren traten in der Untersuchung von Aalbers 2004 in der Budesonid/Formoterol-AMD-Gruppe weniger Exazerbationen (N=35) auf als in der Behandlungsgruppe mit fester Tagesdosierung der Kombination Fluticason/Salmeterol (N=59). In den letzten 100 Tagen der Behandlungsdauer zeigte sich ebenfalls ein numerischer Vorteil in der AMD-Gruppe mit drei Exazerbationen gegenüber 14 Exazerbationen in der Behandlungsgruppe mit fixer Dosierung Fluticason/Salmeterol.

Die Gesamtrate der Exazerbationen/Monat betrug über die gesamte Behandlungsdauer von sieben Monaten in der Behandlungsgruppe mit Fluticason/Salmeterol 0,041/Monat gegenüber 0,024/Monat in der Behandlungsgruppe mit Budesonid/Formoterol AMD. Es konnte eine statistisch signifikante Reduktion der Exazerbationsrate um 39,7 % zum Vorteil der symptomorientierten Therapie festgestellt werden (95 % KI: [ 8,3; 60,3]  $p = 0,018$ ). Die Number Needed to Treat (NNT) zur Vermeidung einer Exazerbation über ein Jahr betrug in diesem Vergleich der Behandlungstherapien 4,9.

Aus Sicht von AstraZeneca müsste die Feststellung eines Zusatznutzen der Therapie mit Symbicort AMD aus den genannten Vorteilen resultieren.

Es ist bei der jetzt erfolgten Zusammenführung der Aufträge A05-13 und A07-01 unklar, nach welcher methodischen Vorgehensweise die sogenannte Nebenfragestellung aus Auftrag A05/13 zur Therapie mit Symbicort AMD berücksichtigt wird.

## **2 Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien:**

### **2.1 Folgende Studien sollten aufgrund therapie- und damit entscheidungsrelevanter Ergebnisse für die vorliegende Bewertung berücksichtigt werden**

Wie bereits in der Stellungnahme von AstraZeneca zum Berichtsplan A07-01 dargelegt, ist die Fragestellung fixe vs. freie Kombination für die durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beauftragte Nutzenbewertung der Zulassungserweiterung Symbicort® SMART® nicht ausreichend. 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 Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit einer fixen Kombination im Vergleich zu einer üblichen Standardtherapie mit unveränderter Dosis nachgewiesen werden.

Der im Vorbericht vorgenommene Vergleich von Symbicort® SMART® gegenüber 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

(wie bereits ausführlich in der Stellungnahme von AstraZeneca zum Berichtsplan A07-01 dargestellt wurde).

Ferner ist die Schlussfolgerung, dass aufgrund des nachgewiesenen Vorteils der symptomorientierten Dosierung aus dem Auftrag A05/13 in der Vergleichsgruppe ebenfalls eine symptomorientierte Dosisanpassung möglich sein muss, wissenschaftlich nicht nachvollziehbar. Hinzu kommt, dass die Bewertung der symptomorientierten Erhaltungstherapie im Rahmen der Nebenfragestellung des Auftrages A05/13 nur einen Teilaspekt der Therapiemöglichkeiten berücksichtigt, die bei einer symptomorientierten Dosisanpassung wie bei Symbicort<sup>®</sup> SMART<sup>®</sup> möglich sind.

Aufgrund der dargelegten Argumente ist es unbedingt erforderlich, die folgenden Arbeiten, in denen ein Vergleich von Symbicort<sup>®</sup> SMART<sup>®</sup> zur fixen Kombination aus Budesonid/ Formoterol erfolgte, in die Bewertung zum Vorbericht mit aufzunehmen.

#### Kuna 2007:

Die Arbeit von Kuna et al. ist in die Bewertung zum Vorbericht eingegangen, allerdings wurde sie nur bezüglich des Vergleiches von Budesonid/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol in fester Dosierung bewertet. Der dritte Arm (Symbicort<sup>®</sup> SMART<sup>®</sup>) wurde nicht betrachtet. Es ist jedoch aufgrund der Praxisrelevanz unabdingbar, die gesamte Studie inklusive des dritten Armes zu beurteilen. Hier zeigt sich ein signifikanter Vorteil von Symbicort<sup>®</sup> SMART<sup>®</sup> vs. Salmeterol/Fluticason und Budesonid/Formoterol in unveränderter Tagesdosierung bezüglich der Zeit zur ersten, schweren Exazerbation sowie in der totalen Anzahl der schweren Exazerbationen. Betrachtet man die Anzahl der Notfalleinweisungen und stationären Aufenthalte, so findet man eine signifikante Überlegenheit von Symbicort<sup>®</sup> SMART<sup>®</sup> versus Fluticason/Salmeterol in der unveränderter Tagesdosierung. Diese Ergebnisse lassen erkennen, dass die Anwendung des Symbicort<sup>®</sup> SMART<sup>®</sup> Konzeptes einen relevanten Vorteil gegenüber der fixen Kombination in fester Dosierung zeigt. Daher muss die Arbeit von Kuna et al. mit allen Vergleichsarmen in die Bewertung eingehen.

#### O'Byrne 2005 :

Bei O'Byrne (O'Byrne 2005) wurde das Symbicort<sup>®</sup> SMART<sup>®</sup> Konzept verglichen mit einer Therapie aus Budesonid/Formoterol in unveränderter Tagesdosierung plus Terbutalin als Bedarfsmedikation jeweils in einer niedrigen und höheren Erhaltungsdosis.

Zugunsten der Symbicort<sup>®</sup> SMART<sup>®</sup>-Therapie war im Hinblick auf patientenrelevante Zielgrößen zur Asthma-Symptomatik (Anzahl der Nächte ohne Erwachen, Anzahl von Inhalationen der Bedarfsmedikation) eine Reihe von statistisch signifikanten Unterschieden zu erkennen.

Zur Reduktion der Häufigkeit und des Schweregrades von Exazerbationen wurde eine statistisch signifikante Überlegenheit der Behandlungsgruppe mit Symbicort<sup>®</sup> SMART<sup>®</sup> im Vergleich zur Behandlungsgruppe mit fester Dosierung aus Budesonid/Formoterol festgestellt. Auch das Risiko in Bezug auf Notfalleinweisungen und stationäre Aufenthalte verringerte sich statistisch signifikant zugunsten der Symbicort<sup>®</sup> SMART<sup>®</sup>-Therapie.

Für die Therapie mit Symbicort<sup>®</sup> SMART<sup>®</sup> waren Art und Ausmaß der unerwünschten Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen in beiden Studien ähnlich. Die PEF-Werte, am Morgen und am Abend gemessen sowie die FEV<sub>1</sub>-Werte (Forced Expiratory Volume in the first second) hatten sich jeweils in der Symbicort<sup>®</sup> SMART<sup>®</sup>-Gruppe statistisch signifikant stärker verbessert als in der Gruppe mit der festen Tagesdosis einer Kombinationstherapie.

#### Rabe 2006:

Rabe (Rabe 2006) vergleicht Symbicort<sup>®</sup> SMART<sup>®</sup> gegen eine unveränderte Dosierung der Fixkombination aus Budesonid/Formoterol jeweils plus Terbutalin oder Formoterol als Bedarfsmedikation. Patienten, die mit Symbicort<sup>®</sup> SMART<sup>®</sup> behandelt wurden, hatten signifikant weniger schwere Exazerbationen, weniger Notfalleinweisungen und stationäre Aufenthalte, weniger Asthma - Symptome (nächtliches Erwachen) und weniger Verbrauch an Bedarfsmedikation. Auch die Lungenfunktionswerte der mit dem Symbicort<sup>®</sup> SMART<sup>®</sup>-Therapieschema behandelten Patienten waren signifikant besser im Vergleich zu denen der Patienten, die mit einer fixen Kombination in unveränderter Dosierung behandelt wurden.

### Buhl 2007:

Eine weitere wichtige Arbeit, die im Vorbericht des IQWiG nicht erwähnt wird, ist die Publikation von Buhl (Buhl 2007). Es handelt sich hierbei um die Zusammenfassung zweier Arbeiten zu Symbicort® SMART®. Die Ergebnisse, die sich nur auf Patienten ab 18 Jahren beziehen, zeigen eine signifikante Reduktion der schweren Asthma Exazerbationen bei Symbicort® SMART® Patienten im Vergleich zu Fluticason/Salmeterol. Ferner war der Anteil der Patienten, die unter vier bedarfsweise Inhalationen pro Woche benötigten bei Symbicort® SMART® Patienten signifikant geringer als bei Patienten, die mit Fluticason/Salmeterol behandelt wurden. Auch verbrauchten Symbicort® SMART® Patienten signifikant weniger ICS am Tag (gleiches gilt auch für den Gebrauch von oralen Steroiden) als Patienten mit Fluticason/Salmeterol.

Diese Arbeit zeigt folglich einen klaren Vorteil von Symbicort® SMART® gegenüber Fluticason/Salmeterol und sollte daher unbedingt in den Bericht Eingang finden.

## **2.2 Folgende Studien überprüfen den Nutzen verschiedener Therapieoptionen im Patientenalltag und sind daher für die Bewertung relevant**

Wie bereits in der Stellungnahme von AstraZeneca zum Berichtsplan A07-01 erörtert, beschränkt die Festlegung auf nur ein Studiendesign im Berichtsplan die entscheidungsrelevante Datenbasis derart, dass sie dem Prinzip einer Entscheidungsfindung unter Verwendung der bestverfügbaren Evidenz widerspricht (vgl. Kapitel 4.3 und 4.4). Inwieweit Therapien, die ihre Wirksamkeit im Rahmen von Studien während der Zulassung belegt haben, ihre Effektivität auch im Patientenalltag zeigen, ist ein wichtiger Aspekt bei einer evidenzbasierten Entscheidungsfindung.

Die Therapietreue eines Patienten (Compliance) bei Gebrauch von einem oder zwei separaten Inhalern bei einer unterschiedlichen Anzahl von Inhalationen kann nicht als identisch vorausgesetzt werden. Die Therapietreue muss als Effekt in einem Studiendesign auftreten können, um Vorteile für eine Therapieoption überhaupt messen zu können. Eine systematische Übersichtsarbeit in der Indikation Asthma bronchiale existiert nicht. Es gibt aber einige Studien, die darauf hinweisen, dass erhöhte Therapiersistenz und -adhärenz in der Tat zu einem besseren Therapieeffekt führt (Suissa 2000, Suissa 2002). Im Detail können die folgenden Studien einen wertvollen Beitrag zu einer evidenzbasierten Entscheidungsfindung leisten:

### Suissa 2000:

Suissa hat eine Kohortenstudie durchgeführt, in die Daten von insgesamt 30569 Asthma Patienten eingingen. Es wurde untersucht, ob die Therapietreue inhalativer Steroide einen Einfluss auf die Mortalität hat. Als Ergebnis konnte eine hohe Korrelation mit dem Verbrauch an inhalativem Kortikosteroid und der Asthmamortalität dahingehend nachgewiesen werden, dass Patienten mit niedriger Therapietreue ein höheres Risiko hatten, an Asthma bronchiale zu versterben.

### Suissa 2002:

Mit der selben Kohorte der Studie von Suissa 2000 zeigte sich ein eindeutiges Ergebnis : Patienten, die regelmäßig ihr ICS nahmen, wurden zu einem Drittel weniger aufgrund asthmatischer Probleme ins Krankenhaus eingeliefert als die Kontrollgruppe.

### Marceau 2006:

Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie über den Zeitraum von drei Jahren bei 5118 Patienten mit Asthma bronchiale. Die Daten belegen eine höhere Therapiersistenz und -adhärenz für die fixe Kombination im Vergleich zur freien Kombination von inhalativen Steroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten bei einem gleichzeitig verminderten Risiko für das Auftreten von Asthma Exazerbationen. Diese Studie belegt den Zusammenhang zwischen Therapietreue und für den Patienten relevanten Outcome-Parametern, in diesem Fall Exazerbationen.

#### Stempel 2005:

Bei der Arbeit von Stempel wurde eine retrospektive Kohortenstudie von 3503 Asthmatikern über den Zeitraum von zwei Jahren betrachtet, das Ergebnis zeigte eine bessere Therapieadhärenz für die Behandlung mit einer fixen Kombination im Vergleich zu freien Kombinationen .

#### Stempel 2006:

Diese retrospektive Kohortenstudie wurde über 18 Monate bei 9192 Kindern und Jugendlichen mit Asthma bronchiale durchgeführt. Die Ergebnisse belegen eine bessere Asthmakontrolle für die fixe Kombination im Vergleich zu anderen Therapieoptionen.

#### Godard 2005:

Es handelt sich um eine Querschnittsuntersuchung zur Asthmakontrolle bei 16580 Patienten. Hierbei zeigte sich, dass die fixe Kombination und die Compliance als Faktoren die Asthmakontrolle beeinflussen.

Zusammenfassend ist zu bemerken, dass die oben genannten Studien einen Vorteil für fixe im Vergleich zu freien Kombinationen anhand patientenrelevanter Parameter zeigen. Diese Ergebnisse sind für die Nutzenbewertung von besonderer Bedeutung, da sie auf Basis von realen Versorgungsdaten – nicht verfälscht durch die spezifischen Anforderungen der Studienprotokolle – erhoben wurden.

### **3 Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität**

#### **3.1 Die Leitlinien äußern sich zum Thema Fixkombinationen in ähnlich positiver Weise**

Die Leitlinien zur Asthmatherapie sind international und national weitgehend gleich. Bei leichtgradig persistierendem Asthma bronchiale wird eine Dauertherapie mit einem inhalativem Kortikosteroid als Monotherapie empfohlen. Ab dem Schweregrad des mittelgradig persistierenden Asthma bronchiale wird die Zugabe eines weiteren Wirkstoffes oder die Dosiserhöhung des Kortikosteroids empfohlen. Als primäre Option wird aber sowohl international als auch national die Zugabe eines langwirkenden Beta-2-Agonisten (Buhl 2006, GINA 2006) genannt. Lediglich bei Kindern und Jugendlichen ergeben sich geringe Unterschiede, die sich darin äußern, dass die Altersgrenzen anders definiert sind (5 oder 6 Jahre) oder dass es kein Ranking der Empfehlung einer weiteren Therapieoptionen bei Kindern des Schweregrades mittelgradig persistierend gibt.

Die fixe Kombination wird als bequem für den Patienten und compliancefördernd eingestuft (Buhl 2006). GINA beschreibt das Symbicort® SMART® Konzept als eine exazerbationsreduzierende und die Asthmakontrolle fördernde Therapieoption bei einer gleichzeitig relativ geringen Dosierung der Medikation mit dem Evidenzgrad A (GINA 2006).

Die Darstellung der Aussagen zu den geltenden Leitlinien sollten demnach im Vorbericht (IQWiG 2008, S. 3) angepasst werden.

#### **3.2 Die Argumentation zur Entwicklung einer Tachyphylaxie durch Anwendung von Fixkombinationen ist nicht nachvollziehbar**

Die im Vorbericht erwähnten positiven und das Mortalitätsrisiko senkenden Effekte fixer Kombinationen wird eine potentielle Tachyphylaxieentwicklung der bronchodilatatorischen Wirkung der Beta-2-Agonisten entgegengestellt. Hierbei handelt es sich um eine spekulative Aussage, die weder belegt noch nachvollzogen werden kann. Sie sollte deshalb aus dem Bericht entfernt werden.

Die erwähnte Steigerung der Mortalität unter einer LABA Monotherapie ist hingegen durch Daten belegt (Nelson 2006).

Zur Toleranzentwicklung unter einer Formoterol Dauertherapie gibt es Daten, die gegen einen solchen Effekt sprechen. Unter einer Dauermedikation von 24 µg Formoterol / Tag, jeweils mit 200 µg bzw. 800 µg Budesonid / Tag frei kombiniert, ist über ein Jahr keine Toleranzentwicklung zu beobachten (Pauwels 1997). Die gezeigte Verbesserung einer Zugabe von Formoterol gegenüber der Therapie mit dem ICS alleine wird sowohl in der Lungenfunktion als auch in der Anzahl schwerer und leichter Exazerbationen sichtbar. Über den gesamten Beobachtungszeitraum von 12 Monaten war dieser Effekt konstant (Pauwels 1997).

Es ist im Gegenteil jedoch erwiesen, dass die gleichzeitige Gabe von Betamimetika und Kortikosteroiden zu additiven Effekten führt, welche durch die auf zellulärer Ebene stattfindende Beeinflussung von Transkriptionsfaktoren und die Aktivierung von Rezeptoren zustande kommt. Dies äußert sich zum Beispiel in einem größeren suppressiven Effekt auf Interleukine durch beide Substanzen zusammen (Barnes 2002).

#### **4 Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung:**

##### **4.1 AstraZeneca hat die Nutzenbewertung der Fixkombinationen durch das IQWiG jederzeit unterstützt**

Auf den Seiten 35 ff. wird im Vorbericht ausführlich auf Interaktionen zwischen dem IQWiG und AstraZeneca eingegangen. Unter anderem wird behauptet, AstraZeneca habe keine Vereinbarung zur Übermittlung von Studieninformationen unterzeichnet und folglich auch keine vollständige Übersicht der publizierten und unpublizierten Studien vorgelegt.

Der Abschluss der entsprechenden Vertraulichkeitsvereinbarung stellt eine Wahlmöglichkeit in der Zusammenarbeit zwischen dem IQWiG und den pharmazeutischen Unternehmen dar. Gleichzeitig hat AstraZeneca wiederholt darauf hingewiesen, kooperativ mit dem IQWiG zusammen arbeiten zu wollen. Die vom IQWiG gezogene Schlussfolgerung, wegen des Fehlens einer Vereinbarung seien nicht alle Studien vorgelegt worden, ist daher in keiner Weise nachvollziehbar. Nach unserem Wissen haben dem IQWiG zu jedem Zeitpunkt die bewertungsrelevanten, dem Berichtsplan entsprechenden Daten zur Verfügung gestanden. Etwaige Fragen oder Unklarheiten seitens des IQWiG hätten im Wege einer direkten Abstimmung schnell geklärt werden können.

Zu den auf den Seiten 35 und 36 genannten Studien nehmen wir wie folgt Stellung:

- Pohunek 2006:

Die Studie wurde dem IQWiG im Zuge der ersten Literaturanfrage (31.08.2005) zur Verfügung gestellt. Es ist daher nicht nachvollziehbar, wieso in diesem Falle die Zurückhaltung von Daten zum Vorwurf gemacht wird.

- Noonan 2006:

Die Studie wurde mit einem pMDI durchgeführt, das in Deutschland keine Zulassung hat und demnach nicht in die Bewertung des IQWiG eingeht. Das pMDI unterscheidet sich vom Pulverinhalator in der Pharmakokinetik und den Wirkstärken. Vom IQWiG selbst wird im Vorbericht anerkannt, dass Unterschiede bei den verschiedenen Inhalationssystemen bestehen, die keine direkte Vergleichbarkeit ermöglichen (vgl. Abschlussbericht A05-13).

- Kuna 2007:

In der Studie von Kuna et al. wird unter anderem mit dem Symbicort® SMART®-Konzept therapiert. Zum Zeitpunkt der ersten Bewertung (A05-13) war dieses Therapiekonzept nicht Gegenstand der IQWiG-Bewertung, da das Zulassungsverfahren noch nicht abgeschlossen war und sich die Fragestellung der Studie mithin außerhalb der damals zugelassen Indikation bewegte.

- D5896C00005 Atlantis Symbicort:

Diese Studie wurde ebenfalls mit einem Symbicort® Dosieraerosol, dem pMDI, durchgeführt und ist deshalb nicht bewertungsrelevant.

- Vogelmeier 2005:

Für die Studie von Vogelmeier 2005 sind in der Vollpublikation alle relevanten Ergebnisse zu den Endpunkten Lebensqualität berichtet worden. Die Ergebnisse zum Thema Therapiezufriedenheit sind in Kap. 1.1 zusammengestellt. Aus diesen lassen sich jedoch – wie oben ausgeführt - keine bewertungsrelevanten Schlussfolgerungen ableiten.

## **4.2 Die Fragestellung des Ergänzungsauftrags A07-01 sollte 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 Vorbericht A07-01 ist eine durch den G-BA beauftragte Ergänzung des Auftrags A05-13, da relevante Zulassungen und Zulassungserweiterungen im Bewertungszeitraum erfolgt sind, die nun auch bewertet werden sollen.

In der Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan A07-01 (IQWiG 2007a, S. 2ff.) ist dargelegt, dass das IQWiG den Vergleich einer Fixkombination mit fester Dosierung gegenüber einer symptomadaptierten Dosierung für nicht mehr relevant hält. Dies wird begründet mit dem Nachweis von klinisch bedeutsamen Effekten für die symptomadaptierte Dosierung im Rahmen der Nebenfragestellung zum Auftrag A05-13, allerdings ohne einen Zusatznutzen daraus abzuleiten.

Aus Sicht von AstraZeneca lässt sich der erhebliche Zusatznutzen des SMART<sup>®</sup>-Therapiekonzepts aufgrund der vom IQWiG angewandten Bewertungsgrundlagen und -Vorgehen nicht in vollem Umfang nachweisen und fordert daher, die folgenden Punkte zu berücksichtigen:

### **4.2.1 Nach erfolgtem G-BA-Auftrag sollte der Berichtsplan im Rahmen eines Scoping Workshops unter Einbindung aller Beteiligten erarbeitet werden**

Das laufende Stellungnahmeverfahren soll sicherstellen, dass externe Expertise in den Bewertungsprozess einfließt. Aus Sicht von AstraZeneca sollte die Beteiligung externer Expertise jedoch bereits in einem Scoping Workshop erfolgt sein, um Missverständnisse bei der Definition der Fragestellung und der bewertungsrelevanten Datenbasis zu vermeiden. Ein Kernpunkt zur Definition der Fragestellung ist die Veröffentlichung des G-BA-Auftragstextes, welches eine Beurteilung der Sinnhaftigkeit einzelner Bewertungsaspekte erst möglich macht. Der G-BA-Auftragstext ist jedoch nicht öffentlich verfügbar. 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.

### **4.2.2 Die Definition der Fragestellungen für den Auftrag A07-01 sollten erweitert werden und sich an den verfügbaren, zugelassenen und praxisrelevanten Therapieoptionen orientieren.**

Im vorliegenden Vorbericht 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 und zum Berichtsplan A07-01 hat AstraZeneca bereits auf die Einschränkungen des Bewertungsergebnisses durch die enge Fragestellung hingewiesen. Relevante Vergleichsinterventionen definieren sich somit durch die Berücksichtigung der folgenden Aspekte:

#### **a. Methodisches Vorgehen bei der Auswahl der relevanten Vergleichsoptionen**

Im Rahmen der Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan A07-01 (IQWiG 2007a, S. 4) wurde vom IQWiG ausgeführt, dass es kein einheitliches Vorgehen bei der Auswahl der Vergleichsoptionen gäbe. Die Auswahl erfolgt jedoch in der Regel anhand der Häufigkeit der Anwendung in der zugelassenen Indikation und Dosierung oder anhand aller verfügbarer Komparatoren (Zentner 2005, S. 76 ff.). Die ausschließliche Beschränkung auf konstruierte Vergleichsinterventionen auf Basis

theoretischer Überlegungen ist somit unüblich. Der aktuell gewählte Ansatz ist somit deutlich enger im Vergleich zu anderen Ländern.

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

Um entscheidungsrelevante Informationen aus einer Nutzenbewertung ziehen zu können, ist eine umfassende Bewertung auf Basis der geltenden Zulassung und der im Versorgungsalltag eingesetzten Therapieoptionen zielführend.

#### **b. Die Bewertung von Symbicort® SMART® geht über die Nebenfragestellung von A05-13 hinaus**

Folgende Therapieschemata müssen differenziert werden – zum einen das Therapiekonzept der Anpassung der Erhaltungstherapie (zum Beispiel das Adjustable Maintenance Dosing (AMD)-Konzept) und zum anderen das Symbicort® SMART®-Konzept mit einer Dosisanpassung im Rahmen einer tatsächlichen Bedarfstherapie. Bislang haben diese Anmerkungen noch keinen adäquaten Eingang in den Bericht gefunden, so dass deshalb die Unterschiede im Folgenden herausgestellt werden:

- 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 des inhalativen Kortikosteroids (ICS) und des langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) nach einem symptomorientierten Dosierungsplan angewendet wird. Im Gegensatz zur fixen Standarddosierung können Patienten bei Verschlechterung des Asthma bronchiale 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 weder einfach noch eigenständig durchzuführen. Es handelt sich demnach nicht um eine Bedarfstherapie mit ICS/LABA.

Dieses für Symbicort zugelassene Therapiekonzept war Gegenstand der Nebenfragestellung des Auftrags A05-13. Für Symbicort konnten positive und klinisch bedeutsame Effekte nachgewiesen werden. Die Ableitung eines Zusatznutzens muss im Bewertungsbericht noch ergänzt werden.

- 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 Beta-2-Agonisten, als auch der Dosis des inhalativen Steroids vornehmen. Im Vergleich zu einer unveränderten Erhaltungsdosis mit Budesonid/Formoterol 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/ oralen Steroiden (Vogelmeier 2005, Kuna 2007). Die Therapie des Asthma bronchiale mit fixen Kombinationen zur Erhaltungs- und Bedarfstherapie wurde bereits in die aktuell gültigen GINA Guidelines mit dem Evidenzgrad A übernommen (GINA 2006). Das Therapiekonzept Symbicort® SMART® stellt damit ein neues Therapieregime dar. Das Dosierungsschema von Symbicort® SMART® ist nicht nur eine Vereinfachung der Therapie aufgrund der Tatsache, dass nur ein Inhaler für die Erhaltungs- 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 bronchiale durch den Patienten. Dies ist entscheidend für die klinischen Ergebnisse der Symbicort® SMART® Studien. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass weder die anderen verfügbaren Fixkombinationen, noch inhalative Steroide in der Monotherapie derzeit eine Zulassung für die Anwendung im Bedarfsfall haben.

Dieses Therapiekonzept war nicht Gegenstand der Nebenfragestellung des Auftrags A05-13. Eine Erweiterung der Fragestellung um den Vergleich von Symbicort® SMART® mit dem unveränderten Therapieschema könnte die Evidenzbasis für die positiven Effekte von Symbicort® SMART® deutlich verbreitern.



### **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 Therapie 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, 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 und/oder LABA behandelt.

„Bei über einen längeren Zeitraum stabilen Erkrankung und guter Asthma-Kontrolle kann die Therapie stufenweise reduziert werden (ICS  $\geq$  3 Monate), falls dann keine Verschlechterung der Asthmakontrolle eintritt“ (Buhl 2006, 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 Visitenchema in einer Studie, entspricht nicht unbedingt dem Versorgungsstandard.“

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 Ganse 2003). Die Bevorzugung einfacher Therapieregimes mit nur einem Inhaler wird durch Studien an Asthmapatienten einschließlich Eltern asthmakranker Kinder gestützt (Haughney 2004, Hyland 2004). Es wird postuliert, dass ein fixes Kombinationspräparat – sofern geeignet – die Therapietreue des Patienten verbessert, wenn dieser nur einen Inhaler anstatt zwei separate Inhaler anwenden muss. Die Note for Guidance on Fixed Combination for 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.

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

### **d. Unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus sind folgende Fragestellungen für die Bewertung relevant**

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

Die Schlussfolgerung, dass aufgrund des nachgewiesenen 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®.

Im internationalen Vergleich werden die Bewertungen und die Empfehlungen für das Symbicort® SMART®-Konzept mit Verweis auf die Publikationen von O'Byrne 2005, Rabe 2006 und Kuna 2007 ausgesprochen (GINA 2007, Scottish Medicines Consortium 2007, Australian Government Department of Health and Ageing 2007). Im Jahr 2006 wurde Symbicort® SMART® in der Schweiz in die Positivliste aufgenommen. Der vom IQWiG als „unfair“ eingestufte Vergleich des Symbicort® SMART®-Konzeptes mit der fixen Kombination und Formoterol oder SABA als Bedarfstherapie wird international als angemessen und legitim betrachtet. Damit unterscheidet sich die jetzt im Vorbericht vorgelegte Bewertung von Symbicort® SMART® erheblich in der methodischen Vorgehensweise und in der Folge auch im Ergebnis von internationalen Standards.

Aufgrund der dargelegten Argumente und insbesondere der unterschiedlichen Zulassungssituation sollte die Definition der Fragestellung – am besten in Form eines Scoping Workshops mit allen Beteiligten – überarbeitet werden.

#### **4.2.3 Der Nachweis von klinisch bedeutsamen Effekten anhand patientenrelevanter Parameter sollte zum formalen Nachweis eines Zusatznutzens führen**

Das IQWiG hat im vorliegenden Vorbericht einige positive, klinisch bedeutsame Effekte für Symbicort erkannt, zum Beispiel hinsichtlich Exazerbationen, die zur Krankenhauseinweisung führen (vgl. IQWiG 2008, S. 139) oder schweren Exazerbationen (vgl. IQWiG 2008, S. 149). Die Ergebnisse einer Studie aufgrund eines möglicherweise vorhandenen Publication Bias von einer Bewertung auszuschließen, ist wissenschaftlich nicht nachvollziehbar.

Der Nachweis dieser positiven Effekte auf die patientenrelevanten Parameter sollte – gemäß vorliegendem Vorbericht (IQWiG 2008, S. 9) - zum Nachweis eines Zusatznutzens ausreichen und in das Fazit aufgenommen werden.

#### **4.3 Die alleinige Berücksichtigung von randomisierten, kontrollierten Studien ist nicht ausreichend für die Beurteilung der Alltagswirksamkeit von Fixkombinationen in der Therapie des Asthma bronchiale**

Die Darstellung im Vorbericht, dass auch bei verbesserter Adhärenz nicht notwendigerweise ein patientenrelevanter Nutzen entsteht, lässt sich nach Meinung von AstraZeneca nicht aus den genannten Quellen ableiten. Die hierzu zitierte Studie von Di Matteo (Referenz 100 aus IQWiG 2008) beinhaltet eine Vielzahl von Indikationen, aber nicht Asthma bronchiale. Deshalb sind die Ergebnisse auf die vorliegende Nutzenbewertung nicht anwendbar. Die weiterhin angeführte Studie von Mann (Referenz 102 aus IQWiG 2008) berücksichtigt verschiedene Dosierungen eines ICS, dabei aber weder eine Fixkombination noch ein dem Symbicort® SMART®-Regime vergleichbares Behandlungskonzept. Zu letzterem führt das IQWiG selbst die Studie von Sovani 2008 (Referenz 104 aus IQWiG 2008) an. Unstrittig ist hier, dass in der Symbicort® SMART®-Gruppe von den Patienten signifikant mehr Budesonid inhaliert wurde, und dass dort signifikant weniger Studienabbrecher auftraten als in der Vergleichsgruppe mit einer Budesonid Monotherapie. Diese Tatsache versteht sich als eindeutiges Zeichen einer besseren Therapieadhärenz. Somit befanden sich in der Symbicort® SMART®-Gruppe 8.3% Studienabbrecher und in der Budesonid-Gruppe 37,1 % ( $p=0.005$ ).

Die Interpretation, dass in beiden Gruppen die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte identisch waren, ist schwer nachvollziehbar, da diese Parameter bei den Studienabbrechern nur bis zum Zeitpunkt des Abbruchs nachvollziehbar waren. Gleichzeitig geben die Autoren für die erfassbaren Studienabbrecher an, dass die Abbruchgründe in der Kontrollgruppe im Gegensatz zur Symbicort® SMART®-Gruppe in Verschlechterungen des Krankheitsbildes bestanden. Daher werden letztendlich in der Kontrollgruppe nur die leichter kranken Patienten erfasst. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass bei weitergehender Analyse eher mit einem Unterschied zugunsten der Symbicort® SMART®-Gruppe bei den patientenrelevanten Parametern zu rechnen ist.

Grundsätzlich ist anzumerken, dass die Kriterien der Studiauswahl die Aussagefähigkeit der Nutzenbewertung fixer Kombinationen zur Therapie des Asthma bronchiale stark einschränken. In dem derzeit vom IQWiG angewendeten Verfahren werden lediglich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs, Randomized Clinical Trials) zur Nutzenbewertung herangezogen. Grundsätzlich umfasst die Methodik der evidenzbasierten Medizin als wesentlicher Bestandteil einer Nutzenbewertung mehr als

RCTs. RCTs reflektieren nur einen begrenzten Ausschnitt der Behandlungs- bzw. Anwendungsrealität im Patientenalltag.

Patienten, die in RCTs eingeschlossen sind, werden aufgrund des Studienplanes intensiv instruiert und regelmäßig kontrolliert. Sie entwickeln daraus eine bessere Therapieadhärenz und eine sicherere Anwendung der Inhalersysteme als Patienten unter klinischen Alltagsbedingungen (Storms 2003). Da im vorliegenden Berichtsplan keine Beobachtungsstudien zugelassen sind, ist es kaum möglich, den „Compliance-Effekt“ (d.h. das Vergessen der Medikamente in der Studie zuzulassen) zu berücksichtigen. Die Forderung des IQWiG nach einer Studie in Form eines „Pragmatic Trials“ bietet an dieser Stelle keine Unterstützung für die Entscheidungsfindung des G-BA. Da diese Studie extrem aufwändig und zeitlich für die Entscheidungsunterstützung nicht mehr durchführbar ist, sollte die vorliegende, bestverfügbare Evidenz für die Entscheidung herangezogen werden. Die Alternative wäre eine Entscheidungsfindung des G-BAs ohne Evidenz. AstraZeneca hält deshalb die Einbeziehung von Beobachtungsstudien in den IQWiG-Bericht als rationale Entscheidungsunterstützung für unabdingbar. Für die Bewertung relevante Studien sind in Kapitel 2.1 aufgelistet.

#### **4.4 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. Gerade dieses Prinzip ermöglicht das Treffen einer Entscheidung unter größtmöglicher Sicherheit. Das Treffen einer Entscheidung unter völliger Sicherheit wird bei komplexen Entscheidungen wie zum Beispiel der Versorgung von Asthma-Patienten eher selten möglich sein.

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 fordert AstraZeneca die Einbeziehung aller verfügbarer Evidenz in die Nutzenbewertung, ohne willkürliche Einschränkung der Fragestellung und der Bewertungsbasis.

#### **4.5 Das Verfahren zur Bewertung der Fixkombinationen ist nicht konsistent durchgeführt worden**

Eine 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 auf Basis eines Stellungsnahmeverfahrens zum Berichtsplans zu überarbeiten:

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

Eine Bewertung in zwei getrennten Aufträgen ohne gemeinsame Bewertungsbasis (das heißt unter anderem Fragestellung, berücksichtigte Studientypen) kann zu keinem relevanten Ergebnis führen. Zudem ist die methodische Vorgehensweise einer sog. Nebenfragestellung im Auftrag A05-13 und des unklaren Bezugs zum Auftrag A07-01 nicht vertretbar.

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

#### **4.6 Zum Stellenwert von Inhalationssystemen besteht zu den Angaben im Vorbericht Klärungsbedarf**

Für die Behandlung des Asthma bronchiale sind Faktoren wie die Compliance beim Gebrauch des Inhalers und auch die Präferenz für einen bestimmten Inhaler von entscheidender Bedeutung. Eine Vielzahl verschiedener Inhalertypen kommt derzeit im klinischen Alltag zur Anwendung. Welcher Inhalertyp für einen Patienten am geeignetsten ist, hängt von der Fähigkeit des Patienten, den Inhaler korrekt anzuwenden ebenso ab, wie von seiner Präferenz für ein bestimmtes Inhalationsgerät (NHS 2005, NICE 2002). Diese Präferenz im Zusammenhang mit der richtigen Anwendung ist daher essentiell, um einen Therapieerfolg langfristig zu sichern.

Der Unterschiedlichkeit der verschiedenen Inhalertypen wird auch in zulassungsrelevanten Guidelines Rechnung getragen (einschließlich Auswirkungen z. B. auf das jeweilige klinische Prüfprogramm). In den "Points to consider on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products" (EMA, CPMP/EWP/4151/00, April 2004) wird beispielsweise festgehalten: "Propellant containing metered dose inhalers and dry powder inhalers show different deposition characteristics and their handling – and the resulting patient preference – is different." (EMA 2004).

Die Bedeutung der Inhalerpräferenz des Patienten für ein bestimmtes Gerät wird auch in der Empfehlung „Inhaler devices for routine treatment of chronic asthma in older children“ des NICE betont. Die Empfehlung weist dabei die Vorliebe des Kindes für einen Inhaler und seine Bereitwilligkeit, diesen anzuwenden, als wesentliche Kriterien aus (NICE 2002). Auch das aktuelle Disease Management Programm (DMP) Asthma bronchiale fordert neben der Beurteilung von RCTs ausdrücklich die Berücksichtigung der Patientenpräferenz bei der Auswahl der medikamentösen Maßnahmen (DMP 2004).

Vieles deutet darauf hin, dass die Compliance in Bezug auf eine inhalative Anwendung von Arzneistoffen abnimmt, je komplizierter das Therapieregime ist (vgl. Kap.2.2). Dieses gewinnt besonders vor dem Hintergrund der Daten von Nelson et al. an Bedeutung (Nelson 2006). In dieser Untersuchung konnte, bedingt durch das Studiendesign, eine Therapie mit Beta-2-Agonisten ohne inhalatives Kortikosteroid durchgeführt werden. Als Ergebnis wurde eine gesteigerte Mortalitätsrate in den Subgruppen beobachtet, welche Salmeterol ohne ein ICS verwendeten.

Es ist bekannt, dass die Compliance sowohl von inhalativen als auch von oralen Kortikosteroiden gering ist. So werden nach Studien nur ca. 60 – 80 % der verordneten Dosis von ICS an ca. 50 % der Tage inhaliert (Gibson 2005). Andererseits wird die Anwendung der Bronchodilatoren bei erstem Auftreten von Symptomen rasch gesteigert (Hyland 2004, Murphy 2005, Rabe 2000), die Dosierung inhalativer Kortikosteroide hingegen wird erst bei weiterer Verschlechterung der Symptome adaptiert (Partridge 2006). Dieses führt zu einer Überbetonung der bronchodilatatorischen Therapie, welches wiederum zu einer gesteigerten Mortalität führen kann (Nelson 2006) und daher unbedingt vermieden werden sollte. Mit dem Einsatz fixer Kombinationen wird eine Untergewichtung der essentiellen, antiinflammatorischen Therapie wirkungsvoll verhindert.

Zur Zeit sind für die Behandlung des Asthma bronchiale sowohl für inhalative Kortikosteroide als auch für kurz- und langwirksame Beta-2-Agonisten unterschiedlichste Inhalertypen verfügbar, z.B. Dry Powder Inhaler (DPI), Multi-dose Dry Powder Inhaler (MDPI), Pressured Metered Dose Inhaler (pMDI) (Serra-Battles 2002, Lenney 2000). Zwischen den verschiedenen Inhalertypen bestehen erhebliche Unterschiede hinsichtlich der Handhabung durch den Patienten, Konstanz der Dosisfreisetzung, Partikelgröße, Lungendeposition sowie anderer wesentlicher Kenngrößen. Nicht zuletzt deshalb fordern nationale Versorgungsleitlinien zur Behandlung des Asthma bronchiale möglichst nur einen Typ eines Inhalers zu verwenden (Buhl 2006). Vielfach liegen für die Wirkstoffe in unterschiedlichen Inhalationssystemen keine direkten Vergleichstudien über die pharmakokinetische und/oder pharmakodynamische Äquivalenz vor.

Bei der Definition der Ein- und Ausschlusskriterien wurde auf eine Definition der relevanten Inhalationssysteme verzichtet (vgl. IQWiG 2008). Dies widerspricht jedoch der Prämisse des IQWiG, im Rahmen der vorliegenden Zulassung zu prüfen. Für Symbicort beispielsweise ist das Dosieraerosol (pMDI) als Inhalationssystem in Deutschland nicht zugelassen und steht demnach den Patienten nicht zur Verfügung. Die entsprechenden Studien sind deshalb nicht bewertungsrelevant.

Die Aussage im Vorbericht (IQWiG 2008, S. 188), dass bei einem nach Meinung des IQWiG fehlenden Nachweis eines Zusatznutzens dieses Ergebnis auf alle denkbaren Vergleiche zwischen Wirkstoffen/Inhalationssystemen übertragbar sei, ist aus Sicht von AstraZeneca nicht nachvollziehbar und bedarf der Klärung. Es widerspricht ferner der Darstellung des IQWiG im Abschlussbericht zu Auftrag 05/13, dass „die Bewertung ausschließlich für die betrachteten Inhaler gilt“ (Zitat aus Abschlussbericht 05-13). Diese Aussage steht der bekannten Evidenz zu dieser Fragestellung entgegen. In den Guidelines (Buhl 2006) wird gefordert, dass möglichst nur ein Inhalatortyp für die Applikation verschiedener Medikamente eingesetzt werden sollte. Eine Verwendung verschiedener Inhalatortypen führt demnach zu einer Verschlechterung der Therapie.

## Anhang: Literaturverzeichnis

### **Aalbers 2004:**

Aalbers R, Backer V, Kava TT, Omenaas ER, Sandström T, Jorup C, Welte T. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin.* 2004;20:225-40.

### **ÄZQ 2005:**

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

### **Australian Government Department of Health and Ageing 2007:**

Australian Government Department of Health and Ageing 2007, Public Summary Document, March 2007 PBCA Meeting

### **Barnes 2002:**

Barnes PJ, Scientific rationale for inhaled combination therapy with long acting  $\beta_2$  agonists and corticosteroids, *Eur Respir J* 2002; 19: 182-191

### **Buhl 2006:**

Buhl R, Berdel C, Criege CP, Gillissen A, Kardos P, Kroegel C, Leupold W, Lindemann H, Magnussen H, Nowak D, Pfeiffer-Kascha D, Rabe K, Rolke M, Schultze-Werninghaus G, Sitter H, Ukena D, Vogelmeier C, Welte T, Wettengel R, Worth H. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. *Pneumologie* 2006;60:139-183.

### **Buhl 2007:**

Buhl R, Vogelmeier C. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: a new treatment approach for adult patients with asthma, *Curr Med Res Opin* 2007; 23 (8): 1867-1878

### **D5896C00005:**

D5896C00005 Atlantis Symbicort

### **DMP 2004:**

DMP Chronische Atemwegserkrankungen, Bundesgesetzblatt, Teil I, Nr. 73.

### **EMA 1996:**

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

### **EMA 2004:**

European Medicines Agency, Points to consider on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP), (CPMP/EWP/4151/00, 22. April 2004).

### **FitzGerald 2003:**

FitzGerald JM, Sears MR, Boulet LP, Becker AB, McIvor AR, Ernst P, Smiljanic-Georgijev NM, Lee JSM, Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol reduces asthma exacerbations compared with traditional fixed dosing: A five month multicentre Canadian study, *Can Respir J.* 2003 10:427-34.

### **Gibson 2005:**

Gibson P, Evidence based respiratory medicine, Blackwell BMJ Books, 2005.

### **GINA 2007:**

GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Update November 2006, [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com).

### **Godard 2005:**

Godard P, Huas D, Sohler B, Pribit C, Boucot I, Asthma control in general practice: A cross-sectional survey of 16580 patients, *Presse Med* 2005;34: 1351-1357.

### **Haughney 2004:**

Haughney J, Barnes G, Partridge M, Cleland J, The Living and Breathing Study: A study of patients' views of asthma and its treatment, *Prim Care Resp J* 2004;13:28-35.

### **Hyland 2004:**

Hyland ME, Stahl E, Asthma treatment needs: A comparison of patients' and health care professionals' perception, *Clin Ther* 2004;26:2141-2152.

### **IQWiG 2007:**

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

### **IQWiG 2007a:**

Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale – Ergänzungsauftrag, Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan A07-01. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); November 2007.

### **IQWiG 2008:**

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. Vorbericht A07-01 . Köln: IQWiG; 2008.

**Jenkins 2006:**

Jenkins C, Kolarikova R, Kuna P, Caillaud D, Sanchis J, Popp W, Pettersson E, Efficacy and safety of high – dose budesonide administered either concomitantly with formoterol or alone in patients with persistent symptomatic asthma, *Respirology* 2006; 11: 276-286

**Kuna 2007:**

Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martínez-Jimenez NE, Buhl R, Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations, *Int J Clin Pract*; 61(5): 725-736

**Lenney 2000:**

Lenney J, Innes JA, Crompton GK, Inappropriate inhaler use: assessment of use and patient preference of seven inhalation devices, *Resp Med* 2000;94:496-500.

**Mann 1992:**

Mann H, Eliasson O, Patel K, ZuWallack RL, A comparison of the effects of bid and qid dosing on compliance with inhaled flunisolide, *Chest* 1992;101:496-499.

**Marceau 2006:**

Marceau C, Lemièrre C, Berbiche D, Perreault S, Blais L. Persistence, adherence, and effectiveness of combination therapy among adult patients with asthma, *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:574-581.

**Murphy 2005:**

Murphy A, Asthma – optimising care for patients, *Hosp Pharm* 2005;12:367-371.

**Nelson 2006:**

Nelson HS, Weiss ST, Bleeker ER, Yancey SW, Dorinsky PM, The Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, *Chest* 2006; 129 (1): 15-26

**NHS 2005:**

National Health Service PRODIGY Guidance – Asthma,  
[http://www.cks.library.nhs.uk/asthma/management/detailed\\_answers/choice\\_of\\_inhaled\\_delivery\\_system#-310685](http://www.cks.library.nhs.uk/asthma/management/detailed_answers/choice_of_inhaled_delivery_system#-310685)

**NICE 2002:**

National Institute for Clinical Excellence. Inhaler devices for treatment of chronic asthma in older children (aged 5-15 years). Technology Appraisal Guidance No. 38., März 2002, <http://www.nice.org.uk/guidance/TA38/guidance/pdf/English>.

**Noonan 2006:**

Noonan M, Rosenwasser IJ, Martin P, O'Brien CD, O'Dowd L, Efficacy and Safety of Budesonide and Formoterol in One Pressurized Metered-Dose Inhaler in Adults and Adolescents with Moderate to Severe Asthma, *Drugs* 2006; 66 (17): 2235-2254

**O'Byrne 2005:**

O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, Ekström T, Bateman E, Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma, *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:129-136.

**Papi 2007:**

Papi A, Paggiaro PL, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM, Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma, *Eur Respir J* 2007; 29: 682-689

**Partridge 2006:**

Partridge MR, van der Molen T., Myrseth SE, Busse WW, Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study, *BMC Pulm Med* 2006;6:13.

**Pauwels 1997:**

Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, Ullman A, Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma, *N Engl J Med* 1997;337:1405-1411.

**Pohunek 2006:**

Pohunek P, Kuna P, Jorup C, Boeck KD, Budesonide/formoterol improves lung function compared with budesonide alone in children with asthma, *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 458-465

**Rabe 2000:**

Rabe KF, Verneire PA, Soriano JB, Maier WC, Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study, *European Resp. J.* 2000;16:802-807.

**Rabe 2006:**

Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Jorup C, Laloo UG, Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study, *Lancet* 2006;386:744-753.

**Rosenhall 2003:**

Rosenhall L, Elvstrand A, Tilling B, Vinge I, Jemsby P, Stahl E, Jerre F, Bergqvist PBF, One-year safety and efficacy of budesonide/formoterol in a single inhaler (Symbicort® Turbuhaler®) for the treatment of asthma, *Respiratory Medicine* 2003; 97: 702-708

**Scottish Medicines Consortium 2007:**

Scottish Medicines Consortium 2007, NHS Scotland, March 2007 No. 362/07

**Serra-Battles 2002:**

Serra-Battles J, Plaza V, Badiola C, Morejón E, Patient perception and acceptability of multidose dry powder inhalers: a randomized crossover comparison of diskus/ accuhaler with turbuhaler, *J Aerosol Med* 2002;15:59-64.

**Ställberg 2003:**

Ställberg B, Olsson P, Jörgensen LA, Lindarck N, Ekström T, Budesonide/Formoterol adjustable maintenance dosing reduces asthma exacerbations versus fixed dosing, *Int J Clin Pract* 2003;57:656-661.

**Stempel 2005:**

Stempel DA, Stoloff SW, Carranza Rosenzweig JR, Stanford RH, Ryskina KL, Legorreta AP, Adherence to asthma controller medication regimens, *Respir Med* 2005;99:1263-1267.

**Stempel 2006:**

Stempel DA, Riedel AA, Carranza Rosenzweig JR, Resource utilization with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies in children with asthma, *Curr Med Res Opin* 2006;22:463-470.

**Storms 2003:**

Storms W, Clinical trials: Are these your patients? *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:S107-11.

**Suissa 2000:**

Suissa S, Ernst P, Banyoun S, Baltzan M, Cai B, Low-dose inhaled corticosteroid and the prevention of death from asthma, *New Engl J Med* 2000; 343:332-336.

**Suissa 2002:**

Suissa S, Ernst P, Kezouh A, Regular use of inhaled corticosteroids and the long term prevention of hospitalisation for asthma, *Thorax* 2002; 57: 880-884

**Van Ganse 2003:**

Van Ganse E, Mörk AC, Osman LM, Vermeire P, Laforest L, Marrel A, Stahl E, Factors affecting adherence to asthma treatment: patient and physician perspectives, *Prim Care Resp J* 2003;12:46-51.

**Vogelmeier 2005:**

Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S, Naya I, Price D, Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005;26:819-28.

**Zetterström 2001:**

Zetterström O, Buhl R, Mellem H, Perpina M, Hedman J, O'Neill S, Ekström T, Improved asthma control with budesonide/formoterol in a single inhaler, compared with budesonide alone, *Eur Respir J* 2001 ; 18 : 262-268



IQWiG Institut für Qualität und  
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Frau Dr. Beate Wieseler  
Dillenburger Straße 27

51105 Köln

vorab per E-Mail: [beate.wieseler@iqwig.de](mailto:beate.wieseler@iqwig.de)

Henning Anders  
Corporate and Legal Affairs

Tel.: (0 41 03) 708-3075  
Fax: (0 41 03) 708-73075  
e-mail: [henning.anders@astrazeneca.com](mailto:henning.anders@astrazeneca.com)

Wedel, 06.08.2008

Unser Zeichen: 14/07 HA  
(Bitte stets angeben)

### Anhörung zum Vorbericht A07-01

Sehr geehrte Frau Dr. Wieseler,

im Nachgang zur Anhörung zum Vorbericht A07-01 möchte sich AstraZeneca zu folgender Fragestellung äußern:

**Sind die Ergebnisse einer Behandlung mit der Budesonid / Formoterol Fixkombination im MDI therapeutisch äquivalent zu den Ergebnissen einer Behandlung mit der Budesonid / Formoterol Fixkombination im DPI?**

Bei der vom IQWiG erbetenen Einschätzung handelt es sich um eine Bewertung zu den Studien mit den Nummern SD-039-0681, SD-039-0682, SD-039-0715. Diese Studien wurden vom IQWiG erstmalig in der wissenschaftlichen Erörterung vom 23.07.2008 angesprochen und sind im Vorbericht vom 31.05.2008 nicht genannt.

#### SD-039-0681

Das primäre Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit von Symbicort pMDI (pressurized metered dose inhaler) mit der Wirksamkeit von Pulmicort pMDI zu vergleichen. Das sekundäre Ziel war der Vergleich zwischen dem Symbicort pMDI und dem Symbicort Turbohaler. Primärer Endpunkt dieser Studie war die Veränderung des morgendlichen PEF (Peak Expiratory Flow) zwischen dem Symbicort pMDI und dem Pulmicort pMDI. Das Auftreten von Exazerbationen wurde in dieser Studie nicht betrachtet. Für den mPEF (in prä-

spezifizierten Äquivalenz Limits von +/- 15L/min) konnte im Rahmen dieser Studie eine therapeutische Äquivalenz zwischen dem Symbicort pMDI und dem Symbicort Turbohaler gezeigt werden. Auch bei den ebenfalls untersuchten Parametern nächtliches Erwachen, totaler Asthma-Symptom-Score, Gebrauch an Bedarfsmedikation, AQLQ sowie weiterer Lungenfunktionsparameter ergab sich kein Unterschied zwischen dem Symbicort pMDI und dem Symbicort Turbohaler. Für die Parameter Asthma-Symptom-Score am Tag, symptomfreie Tage und Asthma-Kontroll-Tage war die Effektivität des Symbicort Turbohalers etwas größer als die des Symbicort pMDIs. Mit Ausnahme des Parameters mPEF wurden keine prä-spezifizierten Äquivalenz-Limits festgelegt.

#### SD-039-0682

In dieser Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit des Symbicort pMDIs und des Pulmicort pMDIs bei asthmatischen Kindern im Alter zwischen 6-11 Jahren miteinander verglichen. Ein sekundärer Zielparameter war der Vergleich zwischen dem Symbicort pMDI und dem Symbicort Turbohaler. Wie auch in der oben genannten Studie SD-039-0681 war hier der morgendliche PEF als primärer Endpunkt gesetzt und Exazerbationen wurden nicht betrachtet. Für den mPEF (in prä-spezifizierten Äquivalenz Limits von +/- 15L/min) konnte im Rahmen dieser Studie eine therapeutische Äquivalenz zwischen dem Symbicort pMDI und dem Symbicort Turbohaler gezeigt werden. Mit Ausnahme des Parameters mPEF wurden keine prä-spezifizierten Äquivalenz-Limits festgelegt.

#### SD-039-0715

Diese Studie vergleicht das Symbicort pMDI mit dem Symbicort Turbohaler, wobei die Sicherheit (gemessen als Adverse Events, AEs) das primäre Zielkriterium war. Bezogen auf den primären Endpunkt AEs zeigten die Ergebnisse keine klinisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Symbicort pMDI und dem Symbicort Turbohaler. Für die Parameter FEV1 (forced expiratory flow in the first second) , FVC (forced vital capacity) sowie Zeit bis zum Auftreten der ersten schweren Asthmaexazerbation konnte kein Unterschied zwischen dem Symbicort pMDI und dem Symbicort Turbohaler gezeigt werden. Die genannten Parameter wurden in dieser Studie sekundär erfasst und es waren keine prä-spezifizierten Äquivalenz Limits vorgegeben.

Zusammenfassend ist zu erwähnen, dass in den Studien SD-039-0681, SD-039-0682 und SD-039-0715 therapeutische Äquivalenzen in den prä-spezifizierten Äquivalenzlimits von +/- 15 L/m für den mPEF zwischen dem Symbicort pMDI und dem Symbicort Turbohaler gezeigt werden konnten. Diese Ergebnisse gelten nur für die untersuchten Inhalertypen in Verbindung mit den jeweiligen Substanzen. Sie sind damit weder auf andere Messpunkte, noch auf andere Inhalationsgeräte übertragbar.

Nach unserer Auffassung obliegt es grundsätzlich der zuständigen Zulassungsbehörde im Rahmen des Zulassungsverfahrens, die klinische Vergleichbarkeit eines Arzneimittels, in diesem Fall eines spezifischen Inhalers und den darin enthaltenen Wirkstoffen, aufgrund der vorliegenden Studien zu bewerten. Da Symbicort pMDI in Deutschland nicht zugelassen ist, gilt unsere Bewertung vorbehaltlich einer möglichen zukünftigen Bewertung durch die zuständige Zulassungsbehörde.

Mit freundlichen Grüßen  
AstraZeneca GmbH



Henning Anders  
Vice President Corporate & Legal Affairs



Dr. med. Kai Richter  
Vice President Medical

**Anhang: Literaturverzeichnis**

**SD-039-0681:**

A randomised, double-blind, parallel-group, multicentre phase III study to compare the efficacy and safety of Symbicort pMDI (budesonide/formoterol 160/4,5 µg 2 actuations b.i.d., delivered dose) with that of Pulmicort pMDI (budesonide 200µg 2 actuations b.i.d., metered dose) and Symbicort Turbuhaler (budesonide/formoterol 160/4,5 µg 2 inhalations b.i.d., delivered dose) in adolescents and adults with asthma

[www.astrazenecaclinicaltrials.com](http://www.astrazenecaclinicaltrials.com)

**SD-039-0682:**

A 12-week randomised, double-blind, parallel-group, multicentre phase III study to compare the efficacy and safety of Symbicort pMDI (budesonide/formoterol 80/4,5 µg 2 actuations b.i.d., delivered dose) with that of Pulmicort pMDI (budesonide 100µg 2 actuations b.i.d., metered dose) and Symbicort Turbuhaler (budesonide/formoterol 80/4,5 µg 2 actuations b.i.d., delivered dose) in children with asthma

[www.astrazenecaclinicaltrials.com](http://www.astrazenecaclinicaltrials.com)

**SD-039-0715:**

An open, parallel-group, randomised, multi-centre phase III study to compare the long-term (52 weeks) safety of Symbicort (budesonide/formoterol) pMDI 160/4,5 µg 2 actuations b.i.d. with that of Symbicort Turbuhaler 160/4,5 µg 2 inhalations b.i.d. in adults and adolescents with asthma-report of the first 26 weeks

[www.astrazenecaclinicaltrials.com](http://www.astrazenecaclinicaltrials.com)

### **A 1.3 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.**

**Autoren:**

Lietz, Christine

Sickmüller, Barbara Prof. Dr.

**Adresse:**

Christine Lietz

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)

Friedrichstr. 148

10117 Berlin

## Stellungnahme zum Vorbericht A07-01:

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

Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. nimmt zum Vorbericht A07-01 wie folgt Stellung:

#### 1. Verfügbare Evidenz bleibt unberücksichtigt

Im vorliegenden Bericht wurde nicht alle verfügbare klinische Evidenz berücksichtigt. Zum Vergleich der fixen inhalativen Kombination Beclometasondipropionat (BDP)/Formoterol mit der freien Kombination BDP+Formoterol wird im Vorbericht angegeben, dass keine Studien vorlägen (vgl. Vorbericht S. 165). Dies trifft nicht zu. Nach Angaben des Herstellers, Asche-Chiesi, wurden dem IQWiG bereits im Vorfeld der Erstellung des Berichtsplans Informationen zu einer doppelblinden, Doppel-Dummy, randomisierten 24-Wochen-Vergleichsstudie der fixen mit der freien Kombination übersandt (*Bonnet-Gonod F, Kottakis I, Hofman T, Dymek L, Bousquet J.: Beclometasone dipropionate/formoterol in a single inhaler improves lung function and clinically meaningful outcomes in moderate to severe asthma; Eur Respir J 2006; 28, Suppl 50: Poster 1320, ERS München, 2006*). Dennoch ist diese Studie weder vom IQWiG berücksichtigt worden, noch ist sie in der Liste ausgeschlossener Studien erwähnt.

Zum Zeitpunkt der Datenbewertung lag diese Studie noch nicht als Vollpublikation vor. Mittlerweile wurde sie jedoch unter dem Titel „*G. Huchon H. Magnussen A. Chuchalin L. Dymek F. Bonnet Gonod; J. Bousquet: Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler*“ zur Publikation beim Lancet eingereicht und sollte daher in die Nutzenbewertung einfließen.

Die CT03-Studie war als eine multinationale, doppelblinde, double-dummy Phase-III-Studie an 654 Patienten über einen Therapiezeitraum von 24 Wochen angelegt. Ziel der Studie war

- der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit der extrafeinen Fixkombination aus 100 µg Beclometason-Dipropionate (BDP) mit 6 µg Formoterol als HFA-Dosieraerosol im Vergleich zur kombinierten Behandlung aus nicht-extrafeinem BDP und Formoterol 6 µg - verabreicht über separate Inhaler

und darüber hinaus

- der Nachweis der Überlegenheit der Fixkombination gegenüber der Gabe von BDP (250 µg) allein.

Die Studie zeigte, dass die

- BDP-Formoterol-Fixkombination (Foster®) nicht unterlegen war im Vergleich zur freien Kombination aus BDP und Formoterol und
- überlegen war im Vergleich zur alleinigen Gabe von BDP in Bezug auf den morgendlichen PEF (Peak Expiratory Flow), dem primären Zielparameter der Studie.

Ein interessantes Ergebnis dieser Studie war die Überlegenheit der Fixkombination (Foster®) im Vergleich zu den einzeln verabreichten Komponenten in Bezug auf die klinischen Parameter der Asthma-Kontrolle, einem sekundären Endpunkt der Studie.

Die wichtigsten Ergebnisse der CT03-Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Asthma-Symptomatik:

- o signifikant größerer Anstieg symptomfreier Tage unter Fixkombination ( $p < 0,05$ )
- o signifikant größerer Anstieg symptomfreier Nächte unter Fixkombination ( $p < 0,05$ )
- o signifikant größerer Anstieg von Tagen unter Asthmakontrolle ( $p < 0,05$ ).

Bedarfsmedikation (Hübe/Tag):

- o Rückgang in beiden Armen, Unterschied nicht signifikant

Asthma-Exazerbation:

- o unter Fixkombination numerisch weniger Patienten (a) mit Ereignis insgesamt, (b) mit als schwer eingestuften Exazerbationen und (c) mit Exazerbationen, die die Einnahme oraler Kortikosteroide erforderten (nicht signifikant)

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen:

- o Gesamtrate UE (Unerwünschtes Ereignis): vergleichbar in beiden Armen (BDP/Formoterol: 59,9%; BDP+Formoterol: 65,0%)
- o Medikamentenassoziierte UE: vergleichbar in beiden Armen (BDP/Formoterol: 12,3%; BDP+Formoterol: 17,3%)

## 2. Compliance

Das IQWiG will eine nachgewiesene verbesserte Compliance nicht als validen Surrogatparameter für eine Beeinflussung eines patientenrelevanten Endpunktes anerkennen. Jedoch existieren Belege, dass eine Korrelation zwischen Therapietreue des Patienten und Ergebnis der Arzneimittelbehandlung besteht<sup>1</sup>.

Es ist zudem darauf hinzuweisen, dass die Zulassung einer fixen Kombination durch die Zulassungsbehörde erfordert, dass die Voraussetzungen der „Guideline on Fixed Combination Medicinal Products (CPMP/EWP/240/95)“ erfüllt sind, die u.a. einen therapeutischen Vorteil bei einer Vereinfachung der Therapie anerkennen, wenn diese die Patientencompliance verbessert.

Die Gabe von ICS (inhalative Glukokortikosteroide) und LABA (lang wirksame Beta-2-Rezeptoragonisten) als Fixkombination kann die regelmäßige Einnahme insbesondere der ICS-Therapie, und damit die Asthmakontrolle, verbessern und bietet den klinisch relevanten Vorteil, dass sie Patienten vor den Folgen einer unbalancierten LABA-Einnahme<sup>ii</sup> schützen kann. Dies erkennt auch das IQWiG an (Vorbericht, S. 189). Denn im klinischen Alltag hat sich gezeigt, dass Patienten, die für ihre Erhaltungs- und Bedarfstherapie separate Inhaler anwenden, ihre Behandlung häufig nicht optimal anwenden: Inhalative Kortikoide werden erst dann vermehrt angewendet, wenn sich die Symptome weiterhin verschlechtern<sup>iii</sup>. Auswertungen von Verschreibungsdaten großer Krankenversicherer zeigen, dass Asthma-Patienten unter der Behandlung mit festen LABA-ICS – Kombinationen im Gegensatz zu freien Kombinationen eine höhere ICS-Adhärenz und einen niedrigeren Verbrauch an kurzwirksamen Bronchodilatoren aufweisen<sup>iv,v</sup>.

Auch strukturierte Schulungsprogramme, die die Patienten zur aktiven Krankheitsbewältigung befähigen sollen, stellen eine therapeutische Möglichkeit zur Sicherstellung der Anwendung der Basistherapie dar (vgl. Vorbericht S. 189). Beide therapeutische Ansätze sind jedoch nicht als Alternativen im Sinne eines Entweder-Oder anzusehen, sondern sollten sich idealer Weise ergänzen. Daher ist die Gegenüberstellung (vgl. Vorbericht, S.189) von einem adäquat geschulten Patienten, der ggf. auch in symptomfreien Intervallen die Basistherapie wie vereinbart weiterverwendet mit einem Patienten, "der die Fixkombination ausschließlich wegen der Symptomlinderung einsetzt" sehr hypothetisch und der Diskussion nicht förderlich.

Hinsichtlich der vom IQWiG für den Nachweis der besseren Compliance und des infolge gesteigerten Nutzens geforderten randomisierten, kontrollierten, offenen Studien verweisen wir auf die Stellungnahme des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zum Vorbericht A05-13.

Berlin, den 07. Juli 2008



Prof. Dr. Barbara Sickmüller  
Stellvertretende Hauptgeschäftsführerin



Christine Lietz  
Justiziarin

<sup>i</sup> Rasmussen JN; Chong A; Alter DA (Relationship Between Adherence to Evidence-Based Pharmacotherapy and Long-term Mortality After Acute Myocardial Infarction, JAMA. 2007;297:177-186.



---

<sup>ii</sup> Hasford J und Virchow JC. Excess mortality in patients with asthma on long-acting beta-2-agonists, Eur Respir J 2006; 28: 900–902.

<sup>iii</sup> Partridge MR et al. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study, BMC Pulmonary Medicine 2006; 6:13

<sup>iv</sup> Stoloff SW et al. Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies, J Allergy Clin Immunol 2004;113:245-51.

<sup>v</sup> Stempel DA et al. Adherence to asthma controller medication regimens, Respir Med 2005; 99:1263-1267.

## **A 1.4 Deutsche Atemwegsliga**

### **Autoren:**

Kardos, Peter Dr.

Wettengel, Ralf Prof. Dr.

### **Adresse:**

Dr. med. Peter Kardos

Gemeinschaftspraxis und Klinik Maingau

Scheffelstr. 33

60318 Frankfurt

Bad Lippspringe, 21.08.2008

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

**Ergänzungsauftrag A 07-01**

Die Vorstände der Deutschen Atemwegsliga e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin haben beschlossen, zu den nachfolgend aufgeführten Punkten im o.g. Vorbericht Stellung zu nehmen.

1. Die fixen Kombinationen aus Budesonid und Formoterol sowie Fluticason und Salmeterol zeigten gegenüber der Verabreichung der gleichen Substanzen in der gleichen Dosierung aus zwei gleichen Inhalatoren in randomisierten, kontrollierten, doppelblinden non-inferiority Studien erwartungsgemäß Gleichwertigkeit und keine Überlegenheit. Die Tatsache, dass die Kombination aus Beclomethason und Formoterol ohne einen direkten Vergleich der fixen Kombination mit den Einzelsubstanzen aus zwei getrennten Inhalatoren zugelassen wurde, weist darauf hin, dass weder der Hersteller, noch die Zulassungsbehörde Vor- oder Nachteile (Überlegenheit oder Unterlegenheit) einer der beiden Alternativen erwartet haben. Die Frage nach der Sinnhaftigkeit des vom IQWiG seit drei Jahren bearbeiteten Auftrages ist berechtigt..
2. Neue Erkenntnisse konnten hingegen gewonnen werden im Hinblick auf den Vergleich der drei verschiedenen fixen Kombinationen untereinander in der Erhaltungstherapie. Hier konnten keine in der klinischen Praxis relevanten Vor- oder Nachteile ausgearbeitet werden.

Den Ausführungen des IQWiG ist diesbezüglich zuzustimmen. Ausdrücklich zu begrüßen ist das Bestreben alle vorhandenen - d.h. nicht nur die publizierten und potentiell günstigeren Daten - für eine faire Beurteilung heranzuziehen, um die so genannte „publication bias“ zu vermeiden.

3. Wir begrüßen, dass den Inhalatoren unter 6.6 ein eigenes Kapitel mit dem ausdrücklichen Hinweis auf die erforderliche individuelle Auswahl möglichst des gleichen Inhalationssystems für alle für den Patienten erforderlichen Medikamente gewidmet wurde. Wir vermissen jedoch den Hinweis, dass fixe Kombinationen in dieser Hinsicht einen in der Praxis kaum zu überschätzenden Vorteil bieten, da sich hier das Problem unterschiedlicher Inhalatoren erst gar nicht stellt. Desweiteren fehlt der Hinweis, dass die Verschreibung der untersuchten Substanzen aus jeweils zwei – wie empfohlen identischen - Inhalationssystemen die zur Verfügung

stehende Auswahl der Systeme stark einschränkt. Von Ausnahmen abgesehen, bleiben häufig nur Inhalationssysteme mit Originalpräparaten übrig, die getrennt verordnet teurer sind als in der fixen Kombination. Wir halten es - unabhängig von der Formulierung des vorliegenden Auftrages – für eine der Aufgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen auch auf diese Tatsache hinzuweisen.

4. Die Methodik der Prüfung des Therapiekonzeptes SMART wurde dem Wesen dieses Therapiekonzeptes nicht gerecht. SMART beinhaltet zwingend zwei neue Behandlungsmodalitäten:
- Als Notfallmedikation für die akute Verschlechterung wird nicht nur ein rasch wirkender Bronchodilatator, sondern auch ein inhalatives Kortikosteroid verwendet.
  - Die Basistherapie mit inhalativen Kortikosteroiden wird aber im Übrigen nicht angepasst.

SMART unterscheidet sich daher von den zum Vergleich herangezogenen Therapiestrategien, bei denen der Patient symptomorientiert im Notfall einen Bronchodilatator verwendet und die inhalative Kortisontherapie über mehrere Tage/Wochen hinweg anpasst. In den meisten Vergleichen zeigt die SMART Strategie Vorteile bei patientenrelevanten Endpunkten in Form einer niedrigeren Exazerbationsrate oder eines geringeren Bedarfs an inhalativen/systemischen Kortikosteroiden bei vergleichbarer Asthmakontrolle. Bedingt durch die Methodik der IQWiG Untersuchung, wurden diese Vorteile nicht herausgearbeitet. Ein mit SMART vergleichbarer Therapieansatz ist erst kürzlich mit der Kombination Beclomethason und Salbutamol publiziert worden [1]. Wiederum zeigten sich patientenrelevante Vorteile bei Verwendung der fixen Kombination als Bedarfsmedikation. Die in dieser Untersuchung verwendete fixe Kombination ist in Deutschland nicht erhältlich.

5. Das Problem der Sicherstellung der Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden:

Es ist allgemeine klinische Erfahrung, dass viele Patienten bei Verschreibung von 2 Inhalatoren die Neigung haben den Inhalator mit dem inhalierbaren Kortikosteroid nicht mehr anzuwenden. Eine Monotherapie mit lang wirksamen inhalativen Beta-2-Adrenergika sollte wegen Erhöhung der Asthma-Mortalität vermieden werden [2;3]. Fixe Kombinationen sind kein Allheilmittel dazu, sie tragen aber in erheblichem Maße zur Sicherstellung der Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden bei. Wie im Vorbericht richtig vermerkt, ist die Patientenschulung ein weiteres Evidenzbasiertes Mittel dafür. Auch die Schulung hat jedoch ihre Limitationen. In der Praxis erweist sich keinesfalls jeder Asthmapatient als

schulungswillig oder schulungsfähig. Die Behandlung mit fixen Kombinationen stellt die inhalative Kortisontherapie gerade in solchen kritischen Fällen von schlechter Motivierbarkeit zur Schulung und eingeschränkter Bereitschaft zur Kortisontherapie durch einen gewissen Automatismus sicher: Je mehr inhalative Therapie benützt wird, umso mehr inhalatives Kortison wird verabreicht.

Wir möchten nicht versäumen noch einmal darauf hinzuweisen, dass aus unserer Sicht und aus der Sicht unserer Patienten der Aspekt der Therapiesicherheit vom IQWiG nicht ausreichend gewürdigt wird.

## 6. Adhärenz

IQWiG stellt zu Recht fest, dass Adhärenz nur dann als valides Surrogat gelten kann, wenn mit besserer Adhärenz auch ein besseres Therapieergebnis (outcome) verbunden ist. Die von IQWiG dargestellten Daten sind jedoch nicht geeignet, die Validität des Surrogats Adhärenz in diesem Sinne in Frage zu stellen.

Die Adhärenz zur Inhalationstherapie kann keinesfalls mit der Adhärenz zur medikamentösen Behandlung der Hypertonie, Diabetes etc. verglichen werden. Die zitierte Metaanalyse mit inkonsistenten Ergebnissen von DiMatteo (die alles in Allem eher für und keinesfalls eindeutig gegen die Validität des Surrogats Adhärenz spricht!) kann nicht für die Beurteilung der Validität der Inhalationstherapie für Asthma herangezogen werden, zumal Asthmapatienten in die Metaanalyse gar nicht eingeflossen sind.

In der von Mann et al publizierten Studie [4] mit randomisierten parallelen Gruppen wurde nicht die Adhärenz, sondern die korrekte Ausführung zweier Therapieregime bei jeweils 8 (!) Asthmapatienten gemessen: 2x4 Hübe Flunisolid (Gruppe A) vs. 4x2 Hübe Flunisolid (Gruppe B) täglich. Als Maß der „Adhärenz“ wurde die Anzahl der Tage gemessen, bei denen Gruppe A und Gruppe B Patienten die verordneten 8 Inhalationen tatsächlich inhaliert haben. Hier war die tägliche Verordnung mit 4x2 Hüben ungünstiger ausgefallen, als die Anwendung mit 2x4 Hüben Verordnung. Es handelt sich bei dieser Studie aber nicht um die eigentliche Adhärenz (% angewendete/verordnete Dosis), sondern um Ausführung (=Einnahmefehler); (Für die Definition Adhärenz und Ausführung s. [5]). Die durchschnittliche Anzahl der täglichen Flunisolid Inhalationen war nämlich in beiden Gruppen - 6.9 (SD 2.8) in Gruppe A und 6.8 (SD 3.1) in Gruppe B - nahezu gleich. Die Signifikanz des kleinen Unterschiedes bei jeweils 8 Patienten pro Gruppe wurde allerdings von Mann et al ebenso wenig berechnet wie die Signifikanz der Unterschiede zwischen beiden Gruppen bei Symptomen und Peak Flow. Dennoch ist im Vorbericht zu lesen: „...das Therapieergebnis, gemessen als Lungenfunktion und Asthma-Symptom-Score, unterschied sich zwischen den Gruppen nicht.“ Obwohl diese Aussage nicht angezweifelt wird, ist es bemerkenswert, dass IQWiG ungeachtet strenger methodischer Vorgaben auch ohne adäquate statistische Analyse zu dieser Aussage kommen konnte. Darüber hinaus handelt es sich um eine Fehlinterpretation dieser

(statistisch nicht berechneten, da nicht zur Fragestellung der Studie gehörenden) Studienergebnisse: Nachdem die letztlich zur Anwendung gelangte inhalative Kortisondosis in beiden Gruppen gleich hoch war, kann man keinesfalls folgern, dass eine schlechtere Adhärenz keine Auswirkung auf das Therapieergebnis (outcome) habe. Die richtige Interpretation würde lauten: ungeachtet der Inhalationsfrequenz unterscheiden sich die patientenrelevanten Ergebnisse nicht, wenn die inhalierte Tagesdosis gleich bleibt.

Bei dieser Studie handelt sich um eine kleine, heutigen statistischen Anforderungen nicht entsprechende, 1992 publizierte Arbeit, die nach den methodischen Vorgaben des IQWiG nicht hätte bewertet werden dürfen. Bei der Bewertung von Studien können schließlich nicht verschiedene Maßstäbe angewendet werden.

Auch die zweite [6], als Beleg für die Ungültigkeit der Adhärenz als Surrogat für patientennahe outcome Parameter aufgeführte Studie hält einer Nachprüfung nicht stand. Die zitierte „Inkonsistenz“ bezüglich Adhärenz und Therapieergebnis (outcome) wurde aus dem Zusammenhang gerissen. Eine Inkonsistenz besteht in der Studie von Rand et al nur dahingehend, dass die bessere Adhärenz bei Montelukast kein verbessertes Therapieergebnis (outcome) zeigte, hingegen war das Verhältnis Adhärenz/Outcome unter Fluticason nicht nur konsistent und signifikant, es zeigte eine Dosis-Wirkungs-Verhältnis! Zitat aus dem Abstract: „In the DB, a dose-response relationship was observed with fluticasone and asthma rescue-free days ( $P = .02$ ) and FEV<sub>1</sub> percent predicted ( $P < .01$ ) only for patients with FEV<sub>1</sub>  $< \text{or} = 86\%$ . In the OL period, a dose-response relationship was observed with fluticasone and FEV<sub>1</sub> percent predicted ( $P < .001$ ). (DB = double blind, OL = open label). Bei Patienten mit normaler Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>  $\geq 86\%$ ) tritt ein „ceiling effect“ auf, hier ist kein Dosis-Wirkungs-Effekt mehr zu erwarten. Die Studie von Rand et al ist eine der wenigen randomisierten kontrollierten Studien, die einen statistisch verwertbaren Beweis für die These liefert, dass (in der Studie gemessene) Adhärenz für inhalative Kortikosteroide ein valides Surrogat darstellt.

IQWiG akzeptiert als mögliche Alternative zur Sicherstellung der ICS Therapie anstelle der Anwendung von fixen Kombinationen die Patientenschulung (s. Punkt 6.7 im Vorbericht). „Ein adäquat geschulter Patient würde ggf. auch in symptomfreien Intervallen die Basistherapie wie vereinbart weiterverwenden...“. Mit anderen Worten, die Patientenschulung wird von IQWiG als eine Möglichkeit zur Erreichung einer guten Adhärenz angesehen. Diese Einschätzung kann auf beste Evidenz gestützt werden [7-11]. Wozu soll aber eine gute Adhärenz mittels aufwendiger Patientenschulungen, - die auch Wiederholungen erfordern - angestrebt werden, wenn Adhärenz als Surrogat für patientennahe Endpunkte nicht valide sein soll?

Alle oben aufgeführten Studien zur Prüfung der Adhärenz mögen interessante Detailkenntnisse über Patientenverhalten in Studiensituationen liefern. Mit der täglichen Praxis haben sie nichts zu tun, wie wir bereits in unserer Stellungnahme zum ersten Vorbericht ausgeführt haben. Wir haben dort auch darauf hingewiesen, dass sich die Adhärenz im Praxisalltag durch Registerstudien prüfen lässt und haben entsprechende Publikationen genannt. Es ist nicht verständlich, dass IQWiG die

Heranziehung geringerer einstuftbarer Evidenz für die Beantwortung der Wertigkeit der Adhärenz –dort wo keine bessere Evidenz vorliegt – ablehnt, aber zur gleichen Zeit für die Unterstützung eigener Ansichten zur Adhärenz veraltete Studien von statistisch heute in keiner Weise akzeptierten Qualität heranzieht (und sie teilweise auch noch unzutreffend interpretiert).

Das Adhärenzverhalten eines Patienten, der eine Einverständniserklärung unterschreibt und damit über die mehr oder minder engmaschige Beobachtung seines Krankheitsverlaufes aufgeklärt wird, hat nichts mehr mit dem Behandlungsalltag zu tun. IQWiG schlägt Studiendesigns vor, in denen Patienten nicht selektiert werden sollen, um die externe Validität sicherzustellen, übersieht aber dabei, dass alleine die Einverständniserklärung eine Selektion bedeutet. Nach unserer Erfahrung sind maximal 20% der potentiellen Patienten willig und in der Lage, nach Aufklärung über die Studie ihr Einverständnis zu erklären. Wie sollen Adhärenz und Outcome gemessen werden, wenn keine über den Behandlungsalltag hinausgehende Anforderungen (wie Einsammeln der Restmedikation, auswertbare Dokumentation der Symptome, Erkundigungen über Notfallbehandlungen, Krankenhauseinweisungen) an die Studienteilnehmer gestellt werden dürfen? Es müssen zustimmungspflichtige typische Studienaktivitäten durchgeführt werden, um Outcome-Daten zu sammeln.

Selbstverständlich kann die Adhärenz in solchen randomisierten kontrollierten offenen Studien gemessen werden. Auch die Sicherstellung der internen Validität ist möglich – aber die externe Validität wird in Hinblick auf die Adhärenz minimal sein. Durch breit gefasste Einschluss- und eng gefasste Ausschlusskriterien z.B. in einem „Real World Trial“ [12] kann die externe Validität in Hinblick auf die Wirksamkeit in der Routine („Effectiveness“) verbessert werden. Es werden aber nur solche Patienten abgebildet, deren Adhärenz der in der Studie gemessenen – im Vergleich zum Praxisalltag viel besseren - Adhärenz entspricht. Es ist irreführend zu glauben, dass Practical Trial Designs den Praxisalltag zutreffend abbilden.

Für Asthmapatienten, die zur Asthmakontrolle sowohl inhalative Kortikosteroide als auch Beta-2-Adrenergika benötigen, bieten fixe Kombinationen sowohl in Studien aber ganz besonders im Praxisalltag erhebliche Vorteile in Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte und auf die Arzneimittelsicherheit.

## Literatur

1. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P et al. Rescue Use of Beclomethasone and Albuterol in a Single Inhaler for Mild Asthma. *N Engl J Med* 2007; 356:2040-2052
2. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006; 129:15-26
3. Castle W, Fuller R, Hall J et al. Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *BMJ* 1993; 306:1034-1037
4. Mann M, Eliasson O, Patel K et al. A comparison of the effects of bid and qid dosing on compliance with inhaled flunisolide. *Chest* 1992; 101:496-499
5. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008; 336:1114-1117
6. Rand C, Bilderback A, Schiller K 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; 119:916-923
7. Lawrence G Asthma self-management programs can reduce the need for hospital-based asthma care. *Respir Care* 1995; 40:39-43
8. Muhlhauser I, Richter B, Kraut D et al. Evaluation of a structured treatment and teaching programme on asthma. *J Intern Med* 1991; 230:157-164
9. Wilson SR, Scamagas P, German DF et al. A controlled trial of two forms of self-management education for adults with asthma. *Am J Med* 1993; 94:564-576
10. Worth H Techniques and impact of education in adult asthmatics. *Monaldi Arch Chest Dis* 1994; 49:71-75
11. Schacher C, Dhein Y, Munks-Lederer C et al. Evaluation eines strukturierten ambulanten Schulungsprogramms für erwachsene Asthmatiker. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 2006; 131:606-610
12. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005; 26:819-828



Bad Lippspringe, den 21.08.2008

Dr. med Peter Kardos  
Schatzmeister

Prof. Dr. med. Ralf Wettengel  
Ehrenvorsitzender

Prof. Dr. med. Heinrich Worth  
Vorsitzender

## **A 1.5 Deutscher Allergie- und Asthmabund e. V. (DAAB)**

### **Autoren:**

Voigtmann, Ingrid Dipl.-Ing.

### **Adresse:**

Deutscher Allergie- und Asthmabund e. V. (DAAB)

Fliethstr. 114

41061 Mönchengladbach

### **3. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht A07-01 ICS/LABA-Fixkombinationen bei Asthma Bronchiale - Ergänzungsauftrag in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien**

#### **3.1) Begrenzung auf randomisierte kontrollierte Studien**

Die vom IQWiG betrachteten Studien geben nur einen Teil der Alltagsrealität des Patienten wieder.

Die Bedeutung von fixen Kombinationen für Asthmatiker in ihrem individuellen Patientenalltag lässt sich nur durch eine umfassende Sichtweise vollständig darstellen.

Daher genügt es nicht, wenn das IQWiG in seinem Vorbericht ausschließlich „randomisierte kontrollierte Studien“ einbezieht und RCTs. Hier wäre es sinnvoll, so weit vorhanden z.B. auch retrospektive Datenbankerhebungen auszuwerten, soweit sie methodisch den internationalen Standards entsprechen:

Die eingeschlossenen Studien arbeiten vorweg mit Ausschlusskriterien zur Definition der Probandengruppen, die nicht die Realität der Asthmatiker als heterogene Patientengruppe abbilden.

Dies bedeutet, dass die Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien eine klinische Testsituation abbilden, die Schlüsse auf eine vergleichbare Klientel zulässt, aber nicht auf die Gesamtheit der Patienten zu übertragen ist. Gleichmaßen ist die klinische Testsituation nicht auf den therapeutischen Alltag zu übertragen. Dies ist nicht zuletzt relevant für die Betrachtung der nachfolgenden Interpretation zum Thema Adhärenz.

#### **3.2) Adhärenz**

Daten zur verbesserten Adhärenz und deren Vorteil für die Patienten wurden nicht berücksichtigt. Viele, insbesondere amerikanische Studien deuten darauf hin, dass die Adhärenz in Bezug nicht nur auf eine inhalative Anwendung von Arzneistoffen abnimmt, je komplizierter das Therapieregime ist. Eine solche Vereinfachung IST durch den Einsatz der Kombis möglich.

Ein sehr großes Problem für Patienten – hier speziell für Asthmatiker - ist das Bewußtsein für die konsequente Einnahme der Medikamente. Dies gilt sowohl für Kortikosteroid als auch für  $\beta$ 2-Mimetikum. Bei einer Verschlechterung der Symptomatik greift der Patient wegen des subjektiven Eindrucks der besseren Linderung eher zum  $\beta$ 2-Mimetikum und nicht zum Kortikosteroid. Dies führt zu einer Überbetonung der bronchodilatatorischen Therapie, für die in einem anderen Zusammenhang über eine gesteigerte Mortalität berichtet wurde. Dies und eine Untergewichtung der essentiellen, antiinflammatorischen Therapie werden durch eine fixe Kombination wirkungsvoll verhindert.

Die Entwicklung der inhalativen Kortisonpräparate und deren Einführung Anfang der 80-er Jahre war ein wichtiger Schritt in der modernen Asthmatherapie, welcher dazu beitrug, dass Asthmatiker heutzutage mit einer guten und adäquaten medikamentösen Therapie ein nahezu normales, uneingeschränktes Leben führen können.

Der besondere Vorteil von fixen Kombinationen aus inhalativen Kortisonen und langwirksamen  $\beta$ 2-Mimetika liegt in der untrennbaren Einnahme des Kortisons zeitgleich mit dem langwirksamen  $\beta$ 2-Mimetikum.

Die gleichzeitige Einnahme des Cortisons mit anderen Wirkstoffen ist nicht für alle Asthmatiker, aber für eine „Cortison-scheuende“ Gruppe von Asthmatikern wichtig.

#### Cortisonangst / Cortisonaversion

Aufgrund der auch heute immer noch weit verbreiteten Angst vor systemischen Kortisonnebenwirkungen versuchen viele – insbesondere jüngere – Asthmapatienten die Einnahme dieses wichtigen therapeutischen Grundbausteins zu vermeiden. So genannte „Vielsprüher“, die ihre Symptome allein durch ihr Notfallspray (kurzwirksame  $\beta$ 2-Mimetika) zu behandeln versuchen, sind die Folge und damit eine fehlende Behandlung der zugrunde liegenden Entzündung mit dem Risiko von Asthmaanfällen und irreparablen Spätschäden.

Wie wenig verlässlich sich Patienten bei der Einnahme des wichtigsten Bausteines ihrer Asthmatherapie (nämlich dem inhalierbaren Kortison) verhalten, ist bekannt. Viele Asthmatiker halten sich häufig nicht an die von ihrem Arzt verschriebene Therapie – sie zeigen eine schlechte Therapietreue.

Diese Problematik wird sowohl von der deutschen als auch von den internationalen Behandlungsleitlinien (*Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma 2006, GINA Guidelines 2006*) aufgegriffen.

Selbst diejenigen Patienten, die an klinischen Studien teilnehmen und bekanntermaßen eine höhere Therapietreue zeigen als der Durchschnitt der Patienten in der täglichen Praxis (zumal sie regelmäßig kontrolliert und neu instruiert werden), nahmen in klinischen Studien laut Studienlage ihr inhalatives Kortison nur ungenügend ein. Das hat zur Folge, dass solche Patienten medikamentös unterdosierte sind und in schweren und schwersten Fällen Asthma -Exazerbationen bis zur Klinikeinweisung dadurch erleiden können.

Das NICE hat hierzu im März 2008 seinen abschließenden Bericht zu den Kombis aus inhalativem Kortikosteroiden und den LABAS für Erwachsene und Kinder (technology appraisal guidance 138) herausgegeben und zu dieser Problematik Stellung bezogen. Danach muss der adhärente Patient definiert werden.

Hier muss z.B. der Arzt abschätzen, wie adhärent er den jeweiligen Patienten einschätzt. Hat er bereits bei anderen Medikamentenkombinationen, Probleme beobachtet mit der Adhärenz, ist es nicht sinnvoll, hier Einzelmedikamente zu verschreiben, sondern es muss dann besser die Kombi sein. Nach Ansicht des NICE sind Kombis zumindest parallel zu den einzelnen Medikamenten eine sinnvolle Darreichung.

Der Deutsche Allergie- und Asthmabund e.V. (DAAB) bearbeitet rund 30.000 Beratungsanfragen jährlich über seine zentrale Beratungsstelle in Mönchengladbach..

Mehr als 35 % der Ratsuchenden leiden unter Asthma bronchiale und berichten den beim DAAB hauptamtlich beschäftigten wissenschaftlichen Beratungskräften von ihren Problemen mit Asthma im Alltag oder von Problemen mit der Medikation.

Aufgrund der Fülle von Informationen und Daten, die über diese Beratungen jährlich gesammelt werden können, wissen wir, dass

- 1) die Asthmapatienten als Patientengruppe sehr heterogen sind – u.a. hinsichtlich ihrer Schweregrade, der Auslöser / Ursachen und hinsichtlich des Umgangs mit dem Krankheitsbild im Alltag;
- 2) nach wie vor eine weit verbreitete Cortisonangst bei Asthmapatienten besteht, die einhergeht mit dem Wunsch, so wenig Medikamente wie möglich zu nehmen, was wiederum dazu führt, dass das Medikament ohne direkten Wirkerfolg – also das Kortikosteroid – gerne entweder weggelassen oder unkontrolliert reduziert wird, im Sinne einer unregelmäßigen Einnahme.

Was im schlimmsten Fall passieren kann, wenn die regelmäßige Einnahme des inhalativen Kortisons bei gleichzeitiger Therapie mit einem langwirksamen  $\beta$ 2-Mimetikum nicht sichergestellt wird, zeigt die amerikanische Salmeterol-Sicherheitsstudie, die letztendlich zu einem Black-Box-Hinweis führte.

Hier wurde Salmeterol oder ein Placebo zu einer vom behandelnden Arzt bestimmten Therapie hinzu gegeben. Im Laufe der Studie wurden in der Salmeterol-Gruppe mehr Todesfälle beobachtet als in der Placebogruppe, was schließlich zum Abbruch der Studie führte. Nach Meinung von Experten war eine nicht sichergestellte Therapie mit inhalativem Kortison ausschlaggebend für dieses Ergebnis. In der Nachanalyse zeigte sich eine Häufung der Todesfälle gerade bei denjenigen Patienten, die vom Arzt kein inhalierbares Kortison bekamen. Dieser Zusammenhang führte zu einem Sicherheitshinweis der FDA, einem so genannten „Black Box Warning“, in dem davor gewarnt wird, bei Asthma lang wirkende  $\beta$ 2-Mimetika ohne inhalierbares Kortikosteroid anzuwenden.

Durch die fixe Kombination der beiden Wirkstoffe in einem Gerät ist ein Weglassen des Kortisons nicht mehr möglich. Dies ist gerade bei Patienten mit unzuverlässiger Adhärenz bzw. nicht gut informierten Patienten relevant.

Die Aussage im Vorbericht, eine verbesserte Adhärenz an sich sei kein patientenrelevanter Nutzen, impliziert, dass eine ärztliche Verordnung von Medikamenten ohne therapeutischen Effekt vorläge und somit keine Wirkung auf den Gesundheitszustand, die Lebensqualität des Patienten zu erwarten sei.

Die richtige Festlegung der Dosierung durch den Arzt ist hier die Voraussetzung für einen optimalen therapeutischen Effekt.

### **3.3. Patienten relevante Endpunkte - Asthmasymptome**

Hier wurde in erster Linie die Exazerbation herangezogen und weniger die anderen für Asthma relevanten Endpunkte. Hier wird deutlich, dass die Definition der leichten, mittelschweren und schweren Exazerbation in den Studien unterschiedlich ist und es für zukünftige Studien sinnvoll ist, hier eine genaue Definition zu haben – nur so sind Ergebnisse vergleichbar. Andere Endpunkte wie nächtliches Erwachen, Bedarfsmedikation, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Patientenzufriedenheit sind jedoch ebenfalls wichtig, wie an den aktuellen Leitlinien z.B. GINA abzulesen ist.

Hier würde sich der DAAB in Zukunft zu diesen Themen einschließlich der Adhärenz

Weitere Studien wünschen.

### **3.4. Inhalationssysteme**

Neben der Sicherung der Kortisoneinnahme haben die fixen Kombinationen für Patienten einen weiteren Vorteil, der auch in diesem IQWiG-Vorbericht nicht thematisiert wird:

Dies betrifft die deutliche Vereinfachung und Erleichterung der Asthmatherapie für die Betroffenen.

Durch die gleichzeitige Inhalation beider Wirkstoffe über einen gemeinsamen Inhalator verringert sich die Anzahl der zu verwendenden Inhalatoren z.B. von drei auf zwei oder sogar auf einen Inhalator.

Es gibt verschiedene Patientengruppen, die sich schwer tun, verschiedene Inhalatoren auseinander zu halten.

Dies sind vor allem Kinder, ältere Patienten und solche mit Migrations-Hintergrund. Darüber hinaus spielt auch der Bildungsgrad eine wesentliche Rolle bei der Fähigkeit, unterschiedliche Inhalatoren auseinander zu halten und richtig zu handhaben.

Jeder einzelne Inhalator ist genauso verschieden wie jeder Patient, und nicht jedes Inhalationssystem passt zu jedem Patienten.

Ist heute ein Patient unter einer bestimmten Behandlung gut eingestellt und kommt er sowohl mit seiner verschriebenen Therapie als auch mit dem Inhalator gut zurecht, so gilt aus unserer Sicht hier „*never change a winning team*“.

Die in diesem Vorbericht berücksichtigten Studien vergleichen auch ausschließlich die fixen Kombinationen gegen die jeweiligen Einzelprodukte der Originalhersteller, und dies naturgemäß im gleichen Inhalationssystem.

Aber: In Deutschland gibt es zur Zeit fünf verschiedene inhalative Kortisonsubstanzen.

Diese werden in nahezu 30 verschiedenen Präparaten angeboten, wobei mindestens 15 verschiedene Inhalationssysteme verfügbar sind.

Ähnlich verhält es sich bei den  $\beta$ 2-Mimetika.

Nach der gegenwärtig gängigen Praxis in den Apotheken, hieße dies für die betroffenen Patienten, dass sie bei jeder neuen Verschreibung mit genau dieser Vielzahl an verfügbaren Inhalationssystemen und verschiedenen Präparaten konfrontiert und der Wahl des Apothekenpersonals ausgeliefert wären – ausgenommen „aut idem“ ist vom Arzt angekreuzt worden.

Der Patient würde bei häufig wechselnden Inhalatoren und Präparaten immer wieder mit anderen Geräten konfrontiert und verunsichert.

Dies vermindert die Compliance mit entsprechenden Auswirkungen auf den Therapieerfolg und die damit einhergehende Lebensqualität.

Weiterhin unterscheiden sich die verschiedenen Präparate bezüglich ihrer zugesetzten Hilfsstoffe. Treibgasdosieraerosole enthalten häufig verschiedene Hilfsstoffe.

In den Pulverinhalatoren wird häufig Laktose als Trägerstoff verwendet, die bei unterschiedlichen Präparaten deutlich (von 0,5 mg bis 25 mg) variiert.

Da Asthmatiker auch Allergiker sind, können auch hier bei der Umstellung auf ein Spray erhebliche Probleme bei Unverträglichkeiten auf diese Stoffe auftreten (Milchzuckerunverträglichkeit).

Die in die Bewertung eingeflossenen Studien beinhalten ausschließlich Vergleiche der fixen Kombinationen mit ihren jeweiligen Einzelkomponenten **im selben Inhalator**, und sind wie vorab ausgeführt nicht auf alle anderen Inhalatoren und alle Patienten übertragbar.

Denn: Die GINA-Leitlinien halten fest, dass sich die verschiedenen Inhalationssysteme in der Effizienz ihrer Medikamentenfreisetzung in die Lunge unterscheiden.

Zu den wichtigsten Einflussfaktoren gehören hierbei

die Medikamentenformulierung,

die Partikelgröße,

die Beschaffenheit der Aerosolwolke,

und auch insbesondere die Einfachheit der Handhabung für die Patienten.

So fällt z.B. einem Großteil der Asthmatiker die richtige Koordination zwischen der Einatmung und dem Auslösen des Inhalators bei der Anwendung eines Treibgas-Dosieraerosols schwer, was die Therapie weniger effektiv macht.

Durch diesen Sachverhalt bedingt, lässt sich die zu erwartende Wirkung eines Präparates auch nicht 1:1 auf jedes andere Präparat mit dem gleichen Wirkstoff in der gleichen Dosierung übertragen.

In der Praxis-Realität müssten auch freie generische Kombinationen eingeschlossen werden, für die sich im IQWiG-Vorbericht keine Daten finden. Und die Ergebnisse der in die Bewertung einbezogenen Studien können nicht willkürlich auf alle Generika übertragen werden.

#### **4. Anmerkungen zur Methodik**

Unverständlich ist für uns die Beurteilung von Symbicort/Smart. Einerseits ergeben sich aus der Auswertung der Studien Vorteile, dann wird jedoch darauf verwiesen, dass möglicherweise diese Vorteile durch fehlende Studien, die die Firma Astra Zeneca nicht zur Verfügung gestellt hat, wieder hinfällig sein könnten.

Überraschend für uns als Patientenorganisation ist, dass das neue Produkt als Dosieraerosol Inuvair/Foster, obwohl es nur eine geringe Anzahl von Studien bisher gibt, als gleichwertig ausgewiesen ist gegenüber den beiden schon länger bestehenden Kombis als Pulverinhalatoren.

Unverständlich bleibt außerdem

für uns, warum erst die fixe Kombination aus inhalativen Kortisonen und langwirksamen  $\beta$ 2-Mimetika bewertet wird, ohne dass bislang die Einzelsubstanzen in einem vorhergehenden Schritt bewertet wurden, wobei aus unserer Sicht bedauerlicherweise der Auftrag für die Kortikosteroide inzwischen wieder gestrichen wurde.

## **A 1.6 GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG**

### **Autoren:**

Banik, Norbert Dr.

Lützelberger, Uwe

Trautmann, Marion Dr.

### **Adresse:**

Uwe Lützelberger

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Theresienhöhe 11

80339 München



## I. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Wir kommentieren die Studieninterpretation des IQWiG in Bezug auf zwei Problemfelder:

- A. Vergleich von Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol: Der Endpunkt „Schwere Exazerbationen“ ist aus GSK-Sicht nicht sachgerecht ausgewertet und interpretiert.
- B. Vergleich von Fluticason/Salmeterol mit anderen Fixkombinationen: Das Fazit des Vorberichts ist aus GSK-Sicht zu undifferenziert.

### **Zu A.**

#### ***Vergleich von Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol – Endpunkt „Schwere Exazerbationen“***

Im Fazit nimmt die Bewertung der schweren Exazerbationen für Jugendliche und Erwachsene beim Vergleich der fixen Kombination aus Budesonid/Formoterol (Bud/Form) mit Fluticason/Salmeterol (Flu/Salm) einen relativ breiten Raum ein (Kapitel 7, zweiter und dritter Abschnitt, S. 190). Diese Bewertung beruht auf den in den Kapiteln 5.3.3.2. und 5.3.4.2. dargelegten Analysen. Hierzu sind nach Ansicht von GSK jedoch einige statistisch-methodische sowie medizinisch-inhaltliche Kommentare bezüglich der Plausibilität und Interpretation der Ergebnisse erforderlich, die im Folgenden dargelegt sind.

### **1. Budesonid/Formoterol vs. Fluticason/Salmeterol - ohne Dosisadaptation**

#### **1.1. Die Benennung des Endpunktes „schwere Exazerbationen“ ist irreführend.**

Insgesamt ist sowohl in der detaillierten Darstellung in 5.3.3.2 als auch und vor allem für das Fazit des Vorberichts (Kapitel 7, zweiter Abschnitt) zu fordern, dass auch darin die Begriffe eindeutig gefasst und konsistent auf die vorhandene Evidenz angewendet werden:

Bisher werden vom IQWiG zum Endpunkt „Asthma-Exazerbationen“ die „schweren Exazerbationen“ bewertet und von diesen speziell noch einmal die Untergruppe der schweren Exazerbationen, die zu „mindestens einer Hospitalisierung“ führen.

Die Definitionen der „mittelschweren und schweren Exazerbationen“ über die bisher diskutierten drei Studien hinweg (Aalbers 2004, SAM40040/Dahl 06 und Kuna 2007) sind wie bereits auch auf S. 136, letzter Absatz, dargestellt hinreichend gut vergleichbar. Im vorliegenden Vorbericht wird dafür der Begriff „schwere Exazerbationen“ verwendet, wobei wegen der definitionsbedingten Zusammenfassung von Exazerbationen durchaus recht unterschiedlicher Schweregrade im Vorbericht das „schwer“ bereits einige Male in Anführungszeichen gesetzt ist. Leider entfällt ein solcher impliziter Hinweis z.B. in Abbildung 8 und an einigen anderen Stellen.

**Es wäre wünschenswert, wenn durchgängig auf die konkret gewählte Operationalisierung dieser „schweren Exazerbationen“ entweder direkt, mit dem Terminus „mittelschwere bis schwere Exazerbationen“, oder indirekt als „schwere“ Exazerbationen, dann jedoch ergänzt mit einer Fußnote zur tatsächlichen Operationalisierung, hingewiesen würde. Dadurch würde Missverständnissen der medizinischen Interpretation konsequenter vorgebeugt werden.**

*1.2. Es wurde der Endpunkt „schwere Exazerbationen, die zu Krankenhauses-  
Einweisungen führten“ in deutlich unterschiedlichen Operationalisierungen  
miteinander verglichen.*

Aus Sicht von GSK nicht homogen ist die bisher betrachtete Kategorie Patienten mit „schwerer Exazerbation, die zur Krankenhauseinweisung führte“ (siehe 5.3.3.2, S. 138f und Absch. 7., S. 190). Hierbei werden offensichtlich sehr unterschiedliche Operationalisierungen zusammengefasst: für SAM40040/Dahl 06 tatsächlich nur „Hospitalisierungen wegen einer Asthma-Exazerbation“, jedoch für Kuna 2007 „Hospitalisierungen oder Notaufnahmehandlungen wegen einer Asthma-Exazerbation“. Wie unterschiedlich diese Operationalisierungen sich tatsächlich auswirken, zeigt allein eine Betrachtung der Ereignisraten für diese beiden – vom IQWiG im Prinzip als vergleichbar und sogar homogen im Sinne einer Meta-Analyse dargestellten - Studien: SAM40040/Dahl 2006 mit einer Ereignisrate von ca. 0.4% im Kontrast zu Kuna 2007 mit ca. 5.4%, also einer mehr als zehnmal so hohen Ereignisrate (siehe Abb. 10, S. 138). Es erscheint verwunderlich, dass auf diese verschiedenen Arten der Behandlung einer schweren Exazerbation bisher nicht näher eingegangen wird.

Wird hingegen hier eine vergleichbare Operationalisierung gewählt, also z.B. tatsächlich „Hospitalisierungen oder Notaufnahmehandlungen wegen einer Asthma-Exazerbation“, wie bisher für Kuna 2007, so ergeben sich eher vergleichbare Raten über die beiden Studien hinweg (SAM40040/ Dahl 06: 1.2% [vgl. Anlage 1] vs. Kuna 2007: 5.4%), was dafür spricht, dass die Operationalisierung in den Studien bei vorausgesetzt gleicher Patientenpopulation auch tatsächlich weitgehend analog gehandhabt wurde. Diese bisher nicht so ausgewerteten Daten hätte GSK für SAM40040/Dahl 06 auf Anfrage zur Verfügung stellen können.

**So wie bisher vorgelegt ist die Analyse der Anzahl der Patienten mit „schweren Exazerbationen, die zur Krankenhauseinweisung führten“ aus Sicht von GSK nicht legitim und nicht interpretierbar.**

Um in diesem Zusammenhang zu einem Lösungsvorschlag zu gelangen, muß diskutiert werden

- a) welche Operationalisierung der „schweren Exazerbationen, die zu Krankenhauseinweisungen führten“, hier sinnvoll verwendet werden kann,
- b) welche Studien in eine solche Analyse Eingang finden können bzw. sollen und schließlich,
- c) welche Meta-Analysen dafür sinnvoll durchzuführen und zu interpretieren sein können.

**zu a)**

Aus Sicht von GSK bieten sich drei mögliche Operationalisierungen hierfür an: erstens ausschließlich Patienten mit „schweren Exazerbationen, die zu Krankenhauseinweisungen führten“, oder zweitens Patienten mit „schweren Exazerbationen, die zu

Krankenhauseinweisungen oder Notaufnahmebehandlungen führten“, oder drittens Patienten mit „asthma related serious adverse events“ (AR-SAE).

Alle drei Operationalisierungen würden dahingehend übereinstimmen, dass sie (abgestuft) besonders schwere Exazerbationen beschreiben, wodurch sie als Endpunkt für dieses patientenrelevante Therapieziel geeignet sind, und dass sie jeweils in sich eine klare Definition besitzen, die relativ einfach – ggfs. retrospektiv - auf die bereits erhobenen Studiendaten anzuwenden ist. Es ergibt sich schließlich, dass sich diese Operationalisierungen dahingehend unterscheiden, wie viele der vier primär für den hier zur Debatte stehenden Vergleich identifizierten Studien Eingang in die Bewertung finden würden.

#### zu b)

Ohne zusätzliche Nachfrage bei den Autoren bzw. Arzneimittelherstellern würden folgende Studien in die spezielle Betrachtung dieser schweren Asthmaexazerbationen in den Operationalisierungen 1 bis 3 (siehe a)) Eingang finden:

1. Operationalisierung: **SAM40040/Dahl 06, Aalbers 2004**
2. Operationalisierung: **SAM40040/Dahl 06; Kuna 2007**
3. Operationalisierung: **SAM40040/Dahl 06, Aalbers 2004; Kuna 2007; SAM40048**

Diese Aufstellung ergibt sich durch Nutzung des online-supplements zu Kuna 2007, durch eine Zusatzauswertung, die GSK im Rahmen eines Cochrane-Reviews angefertigt hat (siehe Anlage 1), bzw. aus der (vermutlich später zurückgezogenen) Publikation dieses Cochrane-Reviews (Lasserson, TJ et al. Combination fluticasone and salmeterol versus fixed dose combination budesonide and formoterol for chronic asthma in adults and children (Review); The Cochrane Library 2008, Issue 1; aktuell im Netz nicht verfügbar).

Bei entsprechender Nachfrage bei den Autoren der Studien/Publikationen ließe sich dieses Bild evtl. sogar für die Operationalisierungen 1 und 2 noch komplettieren.

**Da sich daraus ergibt, dass bei Anwendung der Operationalisierung 3 (Verwendung von asthma-related serious adverse events) alle vier identifizierten Studien auch wirklich Eingang in die Analyse finden könnten, plädiert GSK dafür, die Operationalisierung 3 anzuwenden.**

#### zu c)

Aus den ausführlichen Betrachtungen zum Patientenkollektiv und Studiensetting hat das IQWiG bereits herausgestellt, dass die vier Studien SAM40040/Dahl 06, Aalbers 2004; Kuna 2007; SAM40048 als vergleichbar zu betrachten und im Prinzip für die hier diskutierte Fragestellung relevant sind. Daher sollten diese so vollständig wie möglich in die Nutzenbewertung Eingang finden. Aalbers 2004 wurde bisher speziell aus der Betrachtung zu „schweren“ Exazerbationen (Abb. 8, S. 137) ausgeschlossen, da hier keine Patientenzahlen mit den entsprechenden Ereignissen berichtet wurden (sondern nur Ereignisse). SAM40048 wurde insgesamt aus allen Analysen zu den Exazerbationen ausgeschlossen, da die Definition der Exazerbationen nicht mit denen der anderen Studien vergleichbar bzw. nicht komplett nachvollziehbar war. Dieser Einschätzung stimmt GSK zu.

Somit bleiben für die bisher bereits angestellten Analysen zu „schweren“ Exazerbationen (Abb 8, S. 137) und zur „Rate „schwerer“ Exazerbationen pro Zeiteinheit“ (Abb. 9, S. 138) tatsächlich nur SAM40040/Dahl 06 und Kuna 2007 als Evidenzbasis übrig. Es erschließt sich GSK jedoch nicht, weshalb bei beobachteter geringer bis moderater Heterogenität ( $I^2 = 38,2\%$ ) keine Meta-Analyse dieses Endpunktes durchgeführt wurde (Abbildung 8). Diese

Entscheidung ist für GSK nicht nachzuvollziehen, da weder in den IQWiG-Methoden 3.0 noch in den dort zitierten Originalarbeiten für Heterogenitäten solcher Größenordnung eine Meta-Analyse als kontraindiziert dargestellt wird. Außerdem wurde ja bereits ausführlich die medizinisch-inhaltliche Homogenität dieser Studien hervorgehoben, so dass es also auch von daher kein erkennbares Indiz für eine kritischere Einordnung dieses Heterogenitätsmaßes als üblich und vom IQWiG selbst geplant gibt.

**GSK fordert deshalb, die Meta-Analyse der Patienten mit „schweren“ Exazerbationen (bisher 5.3.3.2, Abb. 8, S. 137) durchzuführen und deren Ergebnis dann entsprechend zu interpretieren.**

Bei der Meta-Analyse der „Rate „schwerer“ Exazerbationen pro Zeiteinheit“ hat sich eine hohe Heterogenität gezeigt, die auch unseres Erachtens die Durchführung einer Meta-Analyse nicht sinnvoll erscheinen lässt.

Die Meta-Analyse der „schweren Exazerbationen, die zu Krankenhauseinweisungen führten“ (bisher Abb. 10, S. 138), sollte in der Operationalisierung „asthma-related serious adverse events“ durchgeführt werden. Dafür könnten alle vier identifizierten Studien einbezogen werden.

Durch die übliche Definition eines „serious adverse events“ und durch die nähere Beschreibung „asthma related“ (gesichert z.B. durch geeignete MedDRA-Kodierung auf SOC-Ebene) ist gegeben, dass mit einer solchen Analyse sehr vergleichbare Entitäten wie die ursprünglich intendierten betrachtet werden, jedoch mit dem Vorteil einer vergleichbaren Definition über alle Studien und der Einbeziehung der breitest möglichen Evidenzbasis.

**GSK fordert daher, die inadäquate, weil deutlich unterschiedliche Entitäten vergleichende bisherige Meta-Analyse der Patienten mit „schweren Exazerbationen, die zu Krankenhauseinweisungen führten“ (Abb. 10, S. 138), nicht durchzuführen und statt dessen eine analoge, für alle vier identifizierten Studien mögliche Meta-Analyse der Patienten mit „asthma-related serious adverse events“ durchzuführen und zu interpretieren.**

## **2. Budesonid/Formoterol SMART vs. Fluticason/Salmeterol - mit symptomangepasster Dosisadaptation**

### 2.1. Studienspezifische Definition „schwerer Exazerbationen“

Für den Vergleich der fixen Kombination von Budesonid und Formoterol in der Erhaltungs- und Bedarfstherapie (Bud/Form SMART) mit der fixen Kombination von Fluticason und Salmeterol (Flu/Salm) mit symptomangepasster Dosisadaptation wurde ausschließlich die Studie von Vogelmeier et al. berücksichtigt. Bei dieser randomisierten, offenen Parallelgruppenstudie wurde u.a. das Auftreten von „schweren“ Exazerbationen untersucht. Diese Ereignisse waren definiert als Verschlechterung des Asthmas, das zu einer Hospitalisierung oder einer Behandlung in einer Notaufnahme führte, die Behandlung mit oralen Steroiden über mindestens drei Tage oder ein außerplanmäßiger Besuch, der in einer Behandlungsänderung resultierte.

Die Gesamtzahl dieser sogenannten „schweren“ Exazerbationen wurde als sekundärer Endpunkt ausgewertet. In der Betrachtung dieses Endpunktes ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Bud/Form SMART gegenüber Flu/Salm (0,24 vs 0,31 Ereignisse pro Patient pro Jahr). **Diese Definition von „schweren“ Exazerbationen umfasst in der ärztlichen Praxis mittelschwere bis schwere Exazerbationen** (vgl. National Institute of Health: Managing exacerbations of asthma. August 2007). Hingegen kamen die wirklich schweren Exazerbationen, die zur Notfallaufnahme bzw. Krankenhauseinweisung führten, in der Studie von Vogelmeier et al. in beiden Gruppen in vergleichbarer Größenordnung vor (0,04 vs 0,05 Ereignisse pro Patient pro Jahr).

**Wir halten es somit nicht für angemessen, aus diesen Daten einen positiven Effekt bezüglich des Auftretens schwerer Exazerbationen von Bud/Form SMART gegenüber Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation abzuleiten.**

## 2.2. Inkonsistenzen im Studiendesign als Grund für eine systematische Benachteiligung von Fluticason/Salmeterol

Darüber hinaus weist die Studie von Vogelmeier et al. Eigenheiten im Studiendesign auf, die unserer Meinung nach zu einer Beeinflussung des Studienergebnisses zugunsten von Bud/Form SMART führten. Die Patientenpopulation war sehr heterogen, was aus den Baseline Characteristics hervorgeht. Die Patienten waren mit inhalativen Steroiden (ICS) von 50-3000 µg Tagesdosis vorbehandelt, 38% hatten zusätzlich ein langwirksames Beta-2-Mimetikum (LABA). Darüber hinaus mussten die Patienten eine Vorgeschichte von schweren Exazerbationen sowie bestehende Symptomatik aufweisen. **Somit waren zumindest diejenigen, die zuvor täglich hohe Dosen ICS und ein LABA inhaliert hatten, in den ersten vier Wochen nach Randomisierung unter Behandlung mit der fixen Kombination aus Flu/Salm in fixer Dosierung** (zweimal täglich eine Inhalation von Flu250/Salm50) **deutlich unterdosiert und damit inadäquat behandelt**. Dagegen konnten Patienten in der Bud/Form SMART Gruppe ab dem 1.Tag nach Randomisierung zusätzlich zu ihrer Behandlung mit Bud/Form in fixer Dosierung (zweimal täglich zwei Inhalationen von Bud160/Form4,5) nach Bedarf Bud/Form bis zu einer max. Anzahl von 12 Inhalationen/Tag anwenden.

Diese Umstände führten dazu, dass Patienten unter Flu/Salm Behandlung in den ersten vier Wochen keine Möglichkeit zur Dosiserhöhung hatten, während diejenigen unter Bud/Form SMART, die einen höheren Bedarf an Medikation hatten, diese selbstständig aufdosieren konnten. Bei dem ersten regulären Arztbesuch nach einem Monat wurde die Dosis des Studienmedikaments zwar überprüft, jedoch ist unklar, in welchem Ausmaß diejenigen Patienten, die nicht ausreichend behandelt waren, zu diesem Zeitpunkt eine höhere Dosierung der Flu/Salm Dosis erhielten.

Darüber hinaus bestand nach einem Monat die Möglichkeit, Patienten auf eine niedrigere Dosierung herunterzutitrieren. In der Bud/Form-Gruppe bedeutet die formale Reduktion der Erhaltungsdosis die Halbierung der ICS- und LABA-Dosierung, in der Flu/Salm-Gruppe blieb die LABA-Dosis erhalten, die Fluticason-Dosis wurde um 60% auf 200 mcg pro Tag vermindert. Man beachte, dass die Einschlusskriterien eine ICS-Dosis von mindestens 500 mcg forderten, wodurch es also Design-bedingt frühzeitig zu einer gravierenden Unterdosierung der Patienten bei Dosisreduktion nach einem Monat in der Flu/Salm-Gruppe kam. Entsprechend den GINA-Leitlinien sollte eine Dosisreduktion jedoch nicht nach vier

Wochen, sondern frühestens nach drei Monaten erfolgen, um sicherzugehen, dass das Niveau der Asthma-Kontrolle stabil ist.

Die Patienten der Bud/Form-Gruppe konnten durch zusätzliche Inhalationen ihre reduzierte Erhaltungsdosis eigenständig korrigieren, für Patienten der Flu/Salm-Gruppe bestand die Möglichkeit einer Dosiserhöhung erst nach drei Monaten oder bei einem außerplanmäßigen Besuch (z.B. wegen Exazerbation) vor dem geplanten Arztbesuch..

**Im Resultat war die beobachtete Rate „schwerer“ Exazerbationen für Flu/Salm in den ersten 70-80 Tagen ungewöhnlich hoch** (19% in der Gesamtstudie) und nicht vergleichbar mit den Studienergebnissen aus GOAL (8% [Stratum 2]; Bateman et al. 2004) bzw. EXCEL (9%; SAM40040/Dahl et al. 2006), in denen die Patienten ihrem Schweregrad angemessen behandelt wurden. Nach diesem Zeitraum erfolgte offensichtlich eine bessere Einstellung der Patienten mit Flu/Salm, da dann die Exazerbationskurven zwischen beiden Behandlungen parallel verliefen.

### 2.3. SMART-Regime im Kontext der übrigen klinischen Evidenz

Grundsätzlich ist die herausgehobene Bedeutung des Endpunktes „schwerer Exazerbationen“ im Kontext des in nationalen und internationalen Leitlinien definierten Zieles, bei Patienten „klinische Asthma-Kontrolle“ zu erreichen, zu hinterfragen. **Asthma-Kontrolle nach GINA bedeutet neben dem Vermeiden von Exazerbationen das Fehlen von Asthma-Symptomen sowie nächtlichem Erwachen, möglichst normale Lungenfunktion, geringe Anwendung an Bedarfsmedikation und minimale Einschränkung der Lebensqualität.** Schwere Exazerbationen sind bei Asthma-Patienten glücklicherweise seltene Ereignisse unter angemessener antiinflammatorischer Behandlung. Die anderen genannten Parameter beeinflussen im Vergleich zu Exazerbationen stärker das tägliche Leben der Patienten. Dass die Anwendung von Bedarfsmedikation unter Flut/Salm höher als unter Bud/Form war, ist ebenfalls damit zu begründen, dass ein Teil der Patienten unter Flut/Salm von Beginn an nicht adäquat eingestellt waren. Wie die Exazerbationsdaten steht auch dieser Befund nicht im Einklang mit Studien wie GOAL (Median 87% Tage ohne Bedarfsmedikation über die Behandlungszeit) (Woodcock 2007) und EXCEL (Median 81% Tage ohne Bedarfsmedikation über die Behandlungszeit für Flut/Salm bzw. 82% für Bud/Form) (SAM40040/Dahl et al. 2006), in denen die Anwendung von Bedarfsmedikation deutlich niedriger war als in der Studie von Vogelmeier et al.

#### **Zu B.**

#### ***Vergleich Fluticason/Salmeterol mit anderen Fixkombinationen – Fazit zu undifferenziert***

Für den Vergleich der fixen Kombination von Beclometason und Formoterol mit der fixen Kombination von Fluticason und Salmeterol wurde die Studie von Papi 2000b berücksichtigt. Diese Studie verglich Wirksamkeit und Verträglichkeit beider Medikamente in jeweils einer Dosierung, nämlich Beclometason 100/Formoterol 6 µg zweimal zwei Hübe täglich und Fluticason 125/Salmeterol 25 µg ebenfalls zweimal zwei Hübe täglich, jeweils aus dem

Dosier-Aerosol verabreicht. In der Bewertung der Ergebnisse wurden keine Hinweise auf Unterschiede zwischen den beiden Fixkombinationen gesehen.

Wir möchten darauf hinweisen, dass die fixe Kombination von Fluticason und Salmeterol in drei Dosisstärken verfügbar ist, darüber hinaus besteht bei Kontrolle des Krankheitsbildes entsprechend der Fachinformation die Möglichkeit, die niedrigste Dosis auch auf eine einmal tägliche Anwendung herunterzutitrieren. Damit sind insgesamt vier unterschiedliche Tagesdosen für dieses Präparat zugelassen, die dem Arzt die Möglichkeit geben, die Dosis des antiinflammatorische Wirkstoffes dem Schweregrad des Asthmas anzupassen. Für die fixe Kombination von Beclometason und Formoterol ist eine Wahlmöglichkeit von zwei unterschiedlichen Tagesdosen innerhalb eines Präparates gegeben – zweimal täglich eine oder zwei Inhalationen von Beclometason 100/Formoterol 6 µg. **Da in der Studie von Papi jeweils nur eine Dosis des jeweiligen Präparates eingesetzt wurde, ist unserer Auffassung nach die bisherige Aussage im Vorbericht, dass sich keine Hinweise auf Unterschiede zwischen Flu/Salm und BDP/Form ergaben, zu pauschal getroffen.**

**Analog gilt dies für den Vergleich der fixen Kombination aus Budesonid und Formoterol mit der fixen Kombination aus Fluticason und Salmeterol.** In allen drei im Vorbericht berücksichtigten Studien wurde jeweils dieselbe Tagesdosis der beiden Präparate miteinander verglichen. Somit ist die Aussage über die Vergleichbarkeit der Präparate allenfalls für die untersuchte Dosierung zu treffen.

Hingegen wurden für den Vergleich von Fluticason/Salmeterol versus Fluticason + Salmeterol Studien zu den drei verschiedenen Wirkstärken sowie in der pädiatrischen Indikation mit einer insgesamt vierstelligen Patientenzahl durchgeführt, die damit eine alle möglichen Behandlungssituationen umfassende Evidenz liefern.

**Wir fordern daher, dass diese Bewertungen präzisiert und auf die entsprechend geprüften Dosierungen bezogen werden.**

## II. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Die in den bisherigen Stellungnahmen von GSK zitierten und im Abschlussbericht A05-13 bereits aufgegriffenen retrospektiven Datenbankstudien (**O'Connor 2005, Stempel 2006, Marceau 2006**) sind seitens des IQWiG nur noch teilweise zitiert, inhaltlich aber überhaupt nicht mehr diskutiert worden. **Methodisch hochwertig durchgeführte nicht-randomisierte Studien können jedoch durchaus Beiträge zu verschiedensten patientenrelevanten Fragestellungen leisten** (Garrison 2007). Sie sind in ihren Aussagen und Ergebnissen nicht generell unzuverlässig. In zwei Metaanalysen aus dem Jahre 2000 wurden in einem systematischen Vergleich Beobachtungsstudien und randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCTs) gegenübergestellt. Die Autoren fanden, dass die in beiden Studientypen berichteten Behandlungseffekte deutliche Übereinstimmungen zeigen (Benson 2000, Concato 2000).

Bei den von uns in Anlage 2 tabellarisch aufgearbeiteten Publikationen handelt es sich um retrospektiv durchgeführte Versicherungsdatenbank-Studien, die vor dem Hintergrund einer möglicherweise unterschiedlichen Patientencompliance und Therapietreue von mehr als 7.500 Asthmapatienten bei Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Betamimetika patientenrelevante Behandlungsziele in Abhängigkeit von der Darreichungsform (feste versus freie Kombination) untersuchen. Die Qualität und analytische Güte der vorliegenden Beobachtungsstudien entsprechen den **Empfehlungen und Standards der von der International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)** veröffentlichten Checklisten zu retrospektiven Datenbankstudien (Peterson 2007, Motheral 2003; vgl. auch Anlage 2).

**Aus diesen Studien ergibt sich ein patientenrelevanter Zusatznutzen für die fixe Kombination** im Vergleich zur getrennten Gabe der Einzelsubstanzen bzw. die fixe Kombination aus Fluticason und Salmeterol im Vergleich zur getrennten Gabe von Fluticason und Salmeterol **durch reduzierte Raten von Notfallbesuchen und/ oder Krankenhauseinweisungen sowie geringere Exazerbationshäufigkeit.**

Wir bekräftigen deshalb unsere früher bereits vorgetragene Forderung, auch diese wichtige verfügbare Evidenz im Abschlussbericht zu würdigen



### **III. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität**

Entfällt.

## **IV. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung**

Entgegen anderen Stellen im Vorbericht wird im ersten Abschnitt unter c) auf S. 48 noch fälschlicher Weise ausgeführt, alle Studien für den Vergleich Bud/Form versus Flu/Salm hätten in beiden Armen Pulver-Inhalatoren eingesetzt. Dies ist bei Kuna 2007 nicht der Fall (korrekt dargestellt u.a. in Tabelle 8, S. 68).

Protocol: SAM40040  
 Population: Intent-to-Treat

	Cochrane Review	
	Seretide (N=694) n(%)	Symbicort (N=697) n(%)
Unscheduled Asthma Related Healthcare Contacts [1]		
ER/A&E or Hospitalisation Hospitalisation alone	7 (1%) 4 (<1%)	10 (1%) 1 (<1%)
Adverse Events		
Asthma related SAE	6 (<1%)	1 (<1%)

Note: % calculated out of ITT population

[1] Subject 15709 is not included as the onset date of the exacerbation was pre-treatment. However, this subject is included as an 'Asthma related SAE' whilst on treatment

<b>Anlage 2:</b> Aufbereitung von retrospektiven Beobachtungsstudien zu fixen Kombinationen aus ICS und LABA anhand der ISPOR-Checkliste (Peterson et al 2003)	
<b>Publikation</b>	<b>O'Connor et al. 2005</b>
<b>Titel (Claims)</b>	Effectiveness, Patient compliance und Therapieabbruch
<b>Einführungsteil (Abstract, Studientyp)</b>	<b>Studientyp:</b> Retrospektive Kohortenstudie (Datenbankstudie) <b>Abstract:</b> informiert zu Analyseansatz/Methodik
<b>Ziele &amp; Definitionen (Rationale, Outcomes)</b>	Effectiveness im Zusammenhang mit Patient compliance und Therapieabbruch (FP/SAL vs. FP; FP/SAL vs FP+SAL)  <b>Primäres Outcome:</b> Exazerbationsrate (Notaufnahmehandlung /Hospital) <b>Sekundäres Outcome:</b> Einsatz Bedarfsmedikation SABA, Therapieabbruch
<b>Studiendesign</b> (explorativer, deskriptiver, erklärender Charakter)	Fixe Kombination vs. ICS (FP/SAL vs. FP), Fixe Kombination vs freie Kombination (FP/SAL vs FP+SAL), (erklärend, testet Hypothesen, Covariablen)
<b>Datenquellen</b> (öffentlich, kommerziell verfügbar)	<b>Datenquellen:</b> Drei kommerzielle "Health Plans" (US) und einen Medicaid Plan (04/2000 – 12/2002)
<b>Einschluss/Ausschlusskriterien</b>	<b>Einschlusskriterien:</b> Alter 15+; SABA Verordnung; versichert; verifizierte Diagnose <b>Ausschlusskriterien:</b> COPD; Mukoviszidose; vorherige Kombinationstherapie
<b>Publikation</b>	<b>Marceau et al. 2006</b>
<b>Titel (Claims)</b>	Effectiveness, Patient compliance und Therapieabbruch
<b>Einführungsteil (Abstract, Studientyp)</b>	<b>Studientyp:</b> Retrospektive Kohortenstudie (Datenbankstudie) <b>Abstract:</b> informiert zu Analyseansatz/Methodik
<b>Ziele &amp; Definitionen (Rationale, Outcomes)</b>	Effectiveness im Zusammenhang mit Patient compliance und Therapieabbruch (Feste vs. freie Kombination ICS/LABA)  <b>Primäres Outcome:</b> Exazerbationsrate (orale CS, Notaufnahmehandlung /Hospital) <b>Sekundäres Outcome:</b> Einsatz Bedarfsmedikation SABA
<b>Studiendesign</b> (explorativer, deskriptiver, erklärender Charakter)	Fix vs. freie Kombination ICS/LABA (erklärend, testet Hypothesen, Covariablen)
<b>Datenquellen</b> (öffentlich, kommerziell verfügbar)	<b>Datenquellen:</b> RAMQ (Demographie, Medizinische Leistungen, Arzneimittel); MED-ECHO (Krankenversicherung 01/1999 – 09/2002, Kanada) <i>Matching:</i> auf Basis der Asthmaschweregrade/-kontrolle (Verschreibungsdaten)
<b>Einschluss/Ausschlusskriterien</b>	<b>Einschlusskriterien:</b> Alter 16-44; versichert <b>Ausschlusskriterien:</b> vorherige Kombinationstherapie
<b>Einschluss/Ausschlusskriterien</b>	<b>Einschlusskriterien:</b> Alter 4-17; versichert, verifizierte Diagnose <b>Ausschlusskriterien:</b> COPD; vorherige Controller-therapie

Messung der Adhärenz (z.B. refills)	Anzahl der Verschreibungen/Jahr	Anzahl der Verschreibungen/Jahr	-
<p><b>Messung der Persistenz</b> (z.B. Therapieabbruch, Persistenzkurve)</p>	<p>Keine Wiederverschreibung, Therapieabbruch (nach letzt möglicher Applikation)</p>	<p>Keine Wiederverschreibung, Therapieabbruch (nach letzt möglicher Applikation des Arzneimittels)</p>	<p>Therapieabbruch (&gt; 60 Tage nach letzt möglicher Applikation des Arzneimittels)</p>
<p><b>Statistische Analyse</b> (Kovariablen, mathematische Verfahren)</p>	<p><b>Kovariablen:</b> soziodemographische, Interventionen</p> <p><b>Baseline characteristics:</b> T-test, Mann-Whitney U-test, Chi-Quadrat</p> <p><b>Resource Utilization:</b> Multivariate Modeling</p>	<p><b>Kovariablen:</b> soziodemographische, Behandlungshistorie, Interventionen</p> <p><b>Persistenz:</b> Chi-Quadrat, Kaplan-Meier, Cox Regression</p> <p><b>Adhärenz:</b> Lineare Regression</p> <p><b>Effectiveness:</b> Poisson Regression</p>	<p><b>Kovariablen:</b> Alter, Geschlecht, Health Plan, Komorbiditäten</p> <p><b>Baseline characteristics:</b> t-Test, Chi-Quadrat</p> <p><b>Exazerbationen:</b> Logistische Regression</p> <p><b>Switching risk:</b> Cox Regression</p>
<p><b>Ergebnisse:</b></p>	<p><b>Incidence rate ratio</b> (additional SABA prescription) vs. FP/SAL</p> <p>FP 1.14</p> <p>MON 1.22</p> <p>ICS+SAL 1.32</p> <p>ICS+MON 1.83</p> <p><b>Incidence rate ratio</b> (additional oral steroid prescription) vs. FP/SAL</p> <p>FP 1.16</p> <p>MON 1.21.</p> <p>ICS+SAL 1.68</p> <p>ICS+MON 1.89</p> <p><b>Refill rate:</b></p> <p>FP/SAL 3.24</p> <p>Vs. FP 2.22</p> <p>Vs. ICS 2.35</p> <p>Vs. ICS+MON 2.87</p> <p>MON 4.63</p>	<p><b>Persistenz</b> (nach 1 Jahr) als Funktion der Medikation</p> <p>10% Kombi vs. 5% Einzel</p> <p>Hazard ratios:</p> <p>Therapieabbruch: Kombi vs Einzel 0.83</p> <p>Initiale Verschreibung hochdosiertes ICS: 1.60</p> <p>Frühere Notfallbesuche (ED): 0.85</p> <p><b>Adhärenz</b>, (Anzahl der Verordnungen im 1. Jahr) als Funktion der Medikation:</p> <p>3.5 Kombi vs. 2.7 Einzel</p> <p>(Differenz 0.9 auf Basis linearer Regression)</p> <p>3.5 separat LABA und ICS</p> <p><b>Effectiveness</b> als Funktion der Medikation:</p> <p><b>Rate ratio</b> zw. Einzel und Dual</p> <p>No. Exazerbationen während Persistenz 1.00</p> <p>No. Exazerbation nach Therapieabbruch 0.83</p>	<p><b>ED/Hospital</b> als Funktion der Medikation</p> <p>FP/SAL vs. FP odds ratio 0.75</p> <p>FP/SAL vs. FP+SAL odds ratio 0.69</p> <p><b>Therapiewechsel</b> als Funktion der Medikation:</p> <p>Medikation: FP/SAL vs. FP Hazard ratio 0.84</p> <p>FP/SAL vs. FP+SAL Hazard ratio 0.64</p> <p><b>Therapieabbruch</b> als Funktion der Medikation:</p> <p>Medikation: FP/SAL vs. FP Hazard ratio 0.74</p> <p>FP/SAL vs. FP+SAL Hazard ratio 0.64</p>
<p><b>Diskussion</b> (Prinzipielles Ergebnis mit kritischer Betrachtung, Kontext)</p>	<p>Anwender der fixen Kombination FP/SAL hatten weniger Verbrauch oraler Steroide und SABA (Surrogate für Exazerbationen bzw. stärkere Asthma-Symptomatik)</p> <p>Anwender von MON hatten eine höhere Refill-Rate (als FP/SAL) aber höheren Umsatz an Ressourcen und</p>	<p>Unterschiede in Patientencompliance und Therapietreue führen zu Unterschieden in der Effectiveness</p>	<p>Der Einsatz der fixen Kombination FP/SAL korreliert mit niedrigeren Exazerbationsraten, niedrigerem SABA Einsatz, niedrigerer Neigung zum Therapiewechsel</p>

---

Kosten

**Kontext:** Die Studie unterstützt die nationalen Leitlinienempfehlungen zum Einsatz von ICS/LABA bei Kindern

**Kontext:** Ergebnisse sind konsistent mit der Meta-Analyse von Nelson (2003, dort keine Diskussion der Adhärenz)

Confounder Problematik (z.B. Schweregrade, tatsächliche Länge der Verordnung bedeutet nicht unbedingt Einnahme des Arzneimittels)

Große Datenbank als Grundlage; Patienten verbessern sich sehr schnell im Therapieverhalten, Effekt der Verbesserung hält an; Keine weiteren klinischen Parameter untersucht, COPD nicht stringent ausgeschlossen

**Kontext:** Ergebnisse sind konsistent mit Aussagen aus RCT

---

**Fazit**  
(Implikation)

Anwender der fixen Kombination FP/SAL (hier: Kinder!) weisen einen niedrigeren Verbrauch an Bedarfsmedikation auf.

Effekt der non-adherence auf die Gesundheit der Patienten, auf die Nutzung von medizinischen Leistungen und Kosten sollte berücksichtigt werden

Exazerbationen beeinflussen stark die Entwicklung der Kosten. Die Vereinfachung der Behandlung und die Präferenz des Patienten sollte unbedingt berücksichtigt werden.

---

## Literaturliste (alphabetisch)

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

[umfasst ebenso die im Vorbericht A07-01 unter „Aalbers 2004“ benannten Quellen; S. 196]

**Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJH, Pauwels RA.** Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(8): 836-844.

**Benson K, Hartz AJ.** A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000; 342: 1878-86.

**Concato J, Shah N, Horwitz RI.** Randomized, controlled trials, observational studies and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000;342:1887-92.

**Dahl R, Chuchalin A, Gor D, Yoxall S, Sharma R.** EXCEL: a randomised trial comparing salmeterol/fluticasone propionate and formoterol/budesonide combinations in adults with persistent asthma. *Respir Med* 2006; 100(7): 1152-1162.

[umfasst ebenso die im Vorbericht A07-01 unter „SAM 40040 / Dahl 2006“ benannten Quellen; S. 196]

**Garrison LP Jr, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD.** Using Real-World Data for Coverage and Payment Decisions: The ISPOR Real-World Data Task Force Report. *Value Health*. 2007 Sep-Oct;10(5):326-35

**GlaxoSmithKline. SAM40048 Study:** Randomised, double-blind, parallel group study on the efficacy and tolerability of the salmeterol 50 mcg / fluticasone 250 mcg combination Diskus compared to the formoterol 6 mcg / budesonide 200 mcg combination turbohaler administered twice daily in patients with moderate bronchial asthma: study. *GlaxoSmithKline Clinical Trial Register* ([http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone\\_salmeterol/IV\\_SAM40048.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/IV_SAM40048.pdf). letzter Zugriff am 04.07.2008)

[umfasst ebenso die im Vorbericht A07-01 unter SAM 40048 benannten Quellen; S. 197]

**Global Initiative for Asthma (GINA) Global Strategy for Asthma - Management and Prevention, 2006** ([www.ginasthma.com/GuidelineList.asp](http://www.ginasthma.com/GuidelineList.asp). letzter Zugriff am 04.07.2008)

**IQWiG „Allgemeine Methoden“** (Methodenpapier Version 3.0) 2008 ([http://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_3\\_0.pdf](http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf). letzter Zugriff am 04.07.2008)

**Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martínez Jimenez NE et al.** Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract* 2007; 61(5): 725-736.

[umfasst ebenso die im Vorbericht A07-01 unter „Kuna 2007“ benannten Quellen; S. 197/198]

**Lasserson TJ, Cates CJ, Ferrara G et al.** Combination fluticasone and salmeterol versus fixed dose combination budesonide and formoterol for chronic asthma in adults and children (Review). *The Cochrane Library* 2008, Issue 1 ([www.thecochranelibrary.org](http://www.thecochranelibrary.org) . letzter Zugriff am 18.01.2008; aktuell im Netz nicht mehr verfügbar)

**Marceau C, Lemiere C, Berbiche D et al.** Persistence, adherence, and effectiveness of combination therapy among adult patients with asthma. *J Allergy Clin.Immunol.* 2006; 118:574-581

**Motheral B, Brooks J, Clark MA, Crown WH, Davey P, Hutchins D, Martin BC, Stang P.** A checklist for retrospective database studies--report of the ISPOR Task Force on Retrospective Databases. *Value Health.* 2003 Mar-Apr;6(2):90-7.

**National Heart Lung and Blood Institute / National Institutes of Health (NIH).** Expert Panel Report 3: Section 5 Managing Exacerbations of Asthma, 2007 (<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>. letzter Zugriff am 04.07.2008)

**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Corticosteroids for the treatment of chronic asthma in adults and children aged 12 years and over (Technology Appraisal TA138), 2008, (<http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=11945> letzter Zugriff am 04.07.2008)

**O'Connor, RD, Carranza Rosenzweig, J, Stanford, RH, Gilmore, A, Ryskina, K, Legorreta, A, Stempel, D.** Asthma-related Exacerbations, therapy switching, and therapy discontinuation: a comparison of 3 commonly used controller regimens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 95, 535-540. 2005.

**Papi A, Paggiaro P, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM.** Beclomethasone/formoterol vs fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. *Allergy* 2007; 62(10): 1182-1188.

[umfasst ebenso die im Vorbericht A07-01 unter „Papi 2007b“ benannten Quellen; S. 199]

**Peterson AM, Nau DP, Cramer JA, Benner J, Gwadry-Sridhar F, Nichol M.** A checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. *Value Health.* 2007 Jan-Feb;10(1):3-12

**Stempel DA, Riedel A.A, Carranza Rosenzweig JR.** Resource utilization with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies in children with asthma. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:463–470.

**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.

[umfasst ebenso die im Vorbericht A07-01 unter „Vogelmeier 2005“ benannten Quellen; S. 197]

**Woodcock AA, Bagdonas A, Boonsawat W, Gibbs MR, Bousquet J, Bateman ED; GOAL Steering Committee & Investigators.** Improvement in asthma endpoints when aiming for total control: salmeterol/fluticasone propionate versus fluticasone propionate alone. *Prim Care Respir J.* 2007 Jun;16(3):155-61.



## **A 1.7 Janssen-Cilag GmbH**

### **Autoren:**

Mehnert, Angelika Dr.

Torfs, Koen

### **Adresse:**

Elvira Schroeder

Janssen-Cilag GmbH

Raiffeisenstr. 8

41470 Neuss

**Stellungnahme des Unternehmens Janssen-Cilag GmbH  
zum IQWiG-Vorbericht "Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang  
wirksamen Beta-2- Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten  
mit Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag" [Auftrag A07-01] vom 31.05.2008**

**1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studie Papi 2007a<sup>1</sup>**

Im Abschnitt "Tolerability" auf S. 686, 2. Absatz der Publikation Papi 2007a<sup>1</sup> werden die Raten der *medikationsbezogenen* UE für beide Fixkombinationen ausgewiesen, diese aber, wie das IQWiG richtig feststellt, fälschlich als "*adverse events*" bezeichnet, d.h. der Medikationsbezug wurde nicht deutlich gemacht. Richtig hätte hier "*adverse drug reactions*" stehen müssen. Ein Erratum mit der Richtigstellung, dass es sich bei den Raten auf S. 686 der Publikation um "*adverse drug reactions*" handelt, wurde daraufhin nach Angaben des Herstellers bereits an das European Respiratory Journal gesendet. Diesen Irrtum nimmt das IQWiG nun zum Anlass, die Qualität der Studie Papi 2007a<sup>1</sup> als "grobe Mängel" einzustufen, mit der Begründung, dass es "zu einer falschen Einschätzung der Gesamtrate von unerwünschten Ereignissen in der Publikation kommen" konnte (vgl. Vorbericht<sup>2</sup>, S. 78). Diese Einschätzung teilen wir aus den folgenden Gründen nicht und bitten um eine Revision.

Gemäß Definition des IQWiG (Vorbericht, S. 22) ist "bei 'groben Mängeln' [...] die Gesamtaussage der Studie infrage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde".

Die Gesamtraten, d.h. die UE-Raten *ohne* Berücksichtigung eines Medikamentenbezuges, werden bei Papi 2007a<sup>1</sup> in Tabelle 4 auf S. 687 detailliert nach Art des UE für alle UE die in mindestens einem Studienarm bei mindestens 2% der Patienten auftraten, ausgewiesen und auch richtig als solche - nämlich "*adverse events*" (d.h. unerwünschte Ereignisse generell, mit oder ohne Medikamentenbezug) - in der Tabelle bezeichnet. Dieser Tabelle ist zu entnehmen, dass die UE-Raten für alle aufgeführten UE-Gründe zwischen den beiden Fixkombinationen BDP/Form und Bud/Form vergleichbar sind. Weiterhin ist aus den im Vorbericht ausgeführten, dem Studienbericht entnommenen Gesamtraten aller und der medikationsbezogenen UE erkennbar, dass sowohl die Gesamtraten (BDP/Form 36,7%; Bud/Form 39,4%) als auch die Raten der medikationsbezogenen UE (BDP/Form 13,8%; Bud/Form 16,5%) zwischen beiden Fixkombinationen ähnlich sind. Sowohl der Vergleich der UE-Raten nach Art der UE als auch Vergleich der Gesamtrate und der - klinisch relevantere - Vergleich der medikationsbezogenen UE-Raten führt also zu dem Schluss, dass beide Produkte hinsichtlich der UE vergleichbar sind und keines der Produkte bei der Zielgröße "Häufigkeit und/oder Schwere unerwünschter Arzneimittelwirkungen" (vgl. Vorbericht S. 15) einen Vorteil oder Nachteil gegenüber dem anderen aufweist. Dieser Schluss wird auch vom IQWiG gezogen (vgl. Vorbericht, S. 158)<sup>a</sup>.

Ein Ziel der Untersuchung des IQWiG ist die direkte vergleichende Nutzenbewertung der fixen Kombination von Beclometason und Formoterol mit anderen Fixkombinationen aus ICS und LABA, u.a. der fixen Kombination von Budesonid und Formoterol (vgl. Vorbericht, S. 8 u. 11). Auch die Studie Papi 2007a<sup>1</sup> dient dem Vergleich dieser beiden Fixkombinationen hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Die Schlussfolgerung der Vergleichbarkeit beider untersuchter Fixkombinationen, die sowohl im Vorbericht also auch in Papi 2007a gezogen wird, wird durch keinen der UE-Vergleiche infrage gestellt. Auch die Klarstellung durch ein Erratum zur Publikation, d.h. die "Behebung

---

<sup>a</sup> Da bereits die spezifische Gesamtrate für den UE-Grund 'Verschlechterung der Asthma-Symptome' in Tab. 4 bei Papi 2007a im BDP/Form-Arm mit 14,7% über der im Text auf S. 686 genannten Rate von 13,8% liegt, liegt auch nicht auf der Hand, dass es "zu einer falschen Einschätzung der Gesamtrate kommen"<sup>2</sup> kann. - A66 -

des Mangels" ändert an dieser Schlussfolgerung der Vergleichbarkeit nichts. Somit ist die Voraussetzung für eine Einstufung "grobe Mängel", nämlich "die Gesamtaussage der Studie [ist] infrage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde", nicht erfüllt. Wir würden daher sehr begrüßen, wenn das IQWiG die Qualitätseinstufung dieser Studie revidierte.

## **2. Im Vorbericht nicht genannte Studie der inhalativen Fixkombination Beclometason/Formoterol mit der freien inhalativen Kombination von Beclometason und Formoterol**

### 2.1 Relevanz der Studie für die Fragestellung des IQWiG

Zum Vergleich der fixen inhalativen Kombination BDP/Form mit der freien Kombination BDP + Form wird im Vorbericht<sup>2</sup> (S. 165 u. 177) angegeben, dass keine Studien vorlägen. Dies trifft nicht zu. Es gibt eine doppelblinde, randomisierte 24-Wochen-Vergleichsstudie der fixen mit der freien Kombination von BDP und Formoterol (Studie CT03)<sup>3,4</sup>. Diese ist weder bei der Bewertung berücksichtigt worden, noch ist sie in der Listung ausgeschlossener Studien erwähnt. Nach Angabe des Herstellers gingen dem IQWiG Informationen zu dieser Studie zu.

In dieser Studie wird die Fixkombination von 400 µg extrafeinem Beclometason und 24 µg Formoterol pro Tag als HFA pMDI mit der freien Kombination von nicht extrafeinem Beclometason 1000 µg /Tag FCKW pMDI und Formoterol 24 µg/Tag in einem Doppel-Dummy Design verglichen. In einem dritten Studienarm wurde BDP Monotherapie eingesetzt. Die CT03-Studie ist somit relevant für die Fragestellung des IQWiG.

Die Fixkombination BDP/Form enthält als Treibgas Norfluran (HFA 134a). Da für extrafeines Beclometason in HFA ein Dummy-Placebo nicht zur Verfügung stand, musste für die Einzelgabe die zu dem Zeitpunkt verwendete FCKW-haltige Formulierung eingesetzt werden. Das Beclometason-Teilchenspektrum eines HFA-Sprühstoßes ist im Vergleich zur Verwendung von FCKW-Beclometason kleiner. Aufgrund des extrafeinen Teilchenspektrums beim HFA ist für gleiche Wirksamkeit eine geringere Dosis von Beclometason als mit FCKW-Beclometason erforderlich.

Dem Vergleich der fixen mit der freien Kombination aus BDP und Formoterol ging daher eine randomisierte, doppelblinde Studie voraus, in der die Äquivalenz der in der CT03 anzuwendenden Dosierungen von 400 µg/d extrafeinem BDP HFA pMDI und 1000 µg/d nicht-extrafeinem BDP FCKW pMDI im Hinblick auf Wirksamkeit und Verträglichkeit geprüft und gezeigt wurde (Studie CT01, Rigamonti et al. 2006).<sup>5,6</sup> Die therapeutische Äquivalenz der in der CT03 eingesetzten Beclometason-Darreichungen war also bei Beginn der CT03-Studie gewährleistet. (Ebenso wurde in einer weiteren Studie die therapeutische Äquivalenz der in der CT03-Studie eingesetzten Formoterol-Darreichungen, Formoterol 2 Hübe á 6 µg in HFA und Formoterol 1 Hub à 12 µg DPI (Foradil), gezeigt.<sup>7</sup>)

Die Vergleichsstudie zwischen fixer und freier Kombination, CT03, zeigt zum Endpunkt die folgenden patientenrelevanten Ergebnisse (nach den Zielgrößen gemäß Vorbericht):

#### – Asthma-Symptomatik:

- Um  $6,1 \pm 3,05$  (Mittelwert $\pm$ SE) größerer Anstieg symptomfreier Tage unter Fixkombination BDP/Form ( $p < 0,05$ ; 95% CI = 0,11-12,1)
- Um  $7,6 \pm 3,02$  (Mittelwert $\pm$ SE) größerer Anstieg symptomfreier Nächte unter Fixkombination BDP/Form ( $p < 0,05$ ; 95% CI = 1,7-13,6)
- Um  $6,4 \pm 2,60$  (Mittelwert $\pm$ SE) größerer Anstieg von Tagen mit Asthmakontrolle unter Fixkombination BDP/Form ( $p < 0,05$ ; 95% CI = 1,31-11,52)

- Bedarfsmedikation (Hübe/Tag):
  - Rückgang in beiden Armen, Unterschied nicht signifikant.
- Asthma-Exazerbation:
  - Unter Fixkombination numerisch weniger Patienten (a) mit Ereignis insgesamt, (b) mit als schwer eingestuftem Exazerbationen und (c) mit Exazerbationen, die die Einnahme oraler Kortikosteroide erforderten (nicht signifikant).
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen:
  - Gesamtrate UE: vergleichbar in beiden Armen (BDP/Form: 59,9%; BDP+Form: 65,0%)
  - Medikamentenassoziierte UE: vergleichbar in beiden Armen (BDP/Form: 12,3%; BDP+Form: 17,3%)

Die therapeutische Gleichwertigkeit der Einzelgaben von 1000 µg nicht-extrafeinem BDP-FCKW mit 400 µg extrafeinem BDP-HFA (sowie von Form 2\*6 µg HFA und Form 12 µg DPI) getrennt vom Vergleich von BDP/Form HFA mit BDP + Form wurde gezeigt. Die Dosisäquivalenz von extrafeinem BDP und nicht-extrafeinem BDP im Verhältnis 1:2,5 wird bestätigt in der vom BfArM genehmigten Fachinformation für Inuvair<sup>8</sup>: "eine Dosis von 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat der extrafeinen Zubereitung entspricht einer Dosis von 250 Mikrogramm Beclometasondipropionat einer nicht extrafeinen Zubereitung." Auf Basis dieser auch von den Zulassungsbehörden akzeptierten Dosisäquivalenz lässt die CT03-Studie somit den Schluss zu, dass mit der Fixkombination aus extrafeinem BDP und Formoterol gegenüber der freien Kombination aus BDP und Formoterol bei vergleichbarem "Schaden" zusätzliche Patientennutzen hinsichtlich der Asthma-Symptomatik erzielt werden können.

## 2.2 Relevanz des Teilchenspektrums für die Eignung von BDP-FCKW im Kontrollarm

In seiner Dokumentation und Würdigung des Berichtsplanes<sup>9</sup> schreibt das IQWiG auf S. 7:

*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.*

Das Argument der "anderen Eigenschaften", das zur Nichtbeachtung von Studien FCKW-haltiger Vergleichsprodukte vorgebracht wird, ist für die vorliegende Studie CT03 nicht stichhaltig, da diesen "anderen Eigenschaften", nämlich der Tatsache, dass das extrafeine Teilchenspektrum bei Verwendung des Treibgases Norfluran eine geringere BDP-Dosierung erfordert, im Studiendesign durch den Einsatz der – vorher auf therapeutische Äquivalenz geprüften – Dosierung von 400µg/Tag bei Einsatz der Fixkombination Rechnung getragen wird.

Die dieser Studie vorausgehende Vergleichsstudie der beiden BDP-Darreichungen<sup>5,6</sup> entspricht im Übrigen auch der Guideline des Europäischen Rates "Replacement of Chlorofluorocarbons (CFCs) in Metered Dose Inhalation Products"<sup>10</sup> für die Prüfung der klinischen Äquivalenz von FCKW-haltigen und nicht-FCKW-haltigen Glukokortikosteroiden. Dort werden nämlich "parallel group "head-to-head" direct clinical comparisons, [...] with demonstration of clinical efficacy [...]" als Studiendesign zur Demonstration der klinischen Bioäquivalenz inhalativer Glukokortikosteroide vorgeschlagen.

Da in der vorausgehenden CT01-Studie<sup>5,6</sup> nicht nur die aus unterschiedlichen Teilchenspektren resultierenden *Dosierungen*, sondern auch die damit in Verbund stehenden *Treibmittel* (FCKW und HFA) verglichen wurden, erstreckt sich die therapeutische Äquivalenz also auf *beide* Aspekte der in der CT03-Studie<sup>3,4</sup> verwendeten BDP-Darreichungen.

Den spezifischen Eigenschaften, d.h. den Unterschieden in den Teilchenspektren sowie den unterschiedlichen Treibgasen, wurde adäquat Rechnung getragen. Ein Ausschluss der Studie aus diesem Grund ist nicht plausibel. Die patientenrelevanten Ergebnisse dieser Studie sollten in der Nutzenbewertung des IQWiG berücksichtigt werden.

### 2.3 Relevanz des Zulassungsstatus gemäß der allgemeinen Methoden des IQWiG

In seinem allgemeinen Methodenpapier 3.0<sup>11</sup>, S. 43f, diskutiert das IQWiG den Stellenwert des Zulassungsstatus. Es beschreibt darin Ergebnisse von "Studien außerhalb des Zulassungsstatus" dann als "anwendbar", "... wenn hinreichend sicher plausibel oder nachgewiesen ist, dass die Effektschätzer patientenrelevanter Endpunkte nicht wesentlich durch das betreffende Merkmal der Zulassung (...) beeinflusst werden. Die Gleichwertigkeit der Effekte ist i.d.R. mit adäquaten wissenschaftlichen Untersuchungen zu belegen".

Wie oben ausgeführt, wurde die Gleichwertigkeit der Effekte der in der CT03-Studie<sup>3,4</sup> eingesetzten Darreichungen von 400 µg BDP-HFA und 1000 µg BDP-FCKW in einer adäquaten wissenschaftlichen Untersuchung<sup>5,6</sup> belegt. Somit gibt es keinen Grund zur Annahme, dass die Effektschätzer patientenrelevanter Endpunkte in der Vergleichsstudie CT03<sup>3,4</sup> wesentlich durch das betreffende Merkmal der Zulassung, d.h. die FCKW-Haltigkeit der BDP-Darreichung in der freien Kombination und die damit verbundene Dosierung, beeinflusst werden. Es liegt daher kein plausibler Grund vor, der gegen die Anwendbarkeit der Ergebnisse sprechen würde.

#### Fazit:

Die doppelblinde, randomisierte, Doppel-Dummy 24-Wochen-Vergleichsstudie der fixen mit der freien Kombination von BDP und Formoterol (Studie CT03) ist für die Fragestellung des IQWiG relevant. Weder die unterschiedliche Teilchengröße, noch die alleinige Tatsache, dass eine Darreichung FCKW-haltig war (und aus diesem Grund, nicht aus Gründen der medizinischen Sicherheit, Verträglichkeit oder Wirksamkeit im spezifischen Anwendungsgebiet, in Deutschland nicht mehr zugelassen ist), noch fehlende Belege zur Gleichwertigkeit der Effekte der FCKW-freien mit der FCKW-haltigen Darreichung bieten somit hinreichende Gründe, die CT03-Studie aus der Nutzenbewertung auszuschließen.

## Abkürzungen:

BDP	Beclometasondipropionat
Bud	Budesonid
CI	Confidence Interval, Konfidenzintervall
FCKW	Fluorchlorkohlenwasserstoff
Form	Formoterol
HFA	Norfluran
ICS	Inhaled Corticosteroid
LABA	Long-acting beta agonist
pMDI	pressurized metered dose inhaler
UE	Unerwünschte Ereignisse

## Literatur

- <sup>1</sup> Papi A, Paggiaro PL, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM. Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma. *Eur Respir J* 2007; 29(4): 682-689.
- <sup>2</sup> 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. Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung). 31.05.2008. Köln: IQWiG, 2008.
- <sup>3</sup> Bonnet Gonod F, Kottakis I, Hofman T, Dymek L, Bousquet J. Beclometasone dipropionate/ Formoterol in a single inhaler improves lung function and clinically meaningful outcomes in moderate to severe asthma. Poster, 16th Annual Congress of the European Respiratory Society; 2006 Sep 2-6; München.
- <sup>4</sup> Bonnet Gonod F, Kottakis I, Hofman T, Dymek L, Bousquet J. Beclometasone dipropionate/ formoterol in a single inhaler improves lung function and clinically meaningful outcomes in moderate to severe asthma. Abstract P1230, *Eur Respir J* 2006; 28(Suppl 50): 204s.
- <sup>5</sup> Rigamonti E, Kottakis I, Pelc M, Grzelewska Rzymakowska I, Feschchenko Y. Comparison of a new extrafine Beclometasone dipropionate HFA 134-a-formulated pMDI with a Standard BDP CFC pMDI in Adults with moderate persistent asthma. Poster, 16th Annual Congress of the European Respiratory Society; 2006 Sep 2-6; München.
- <sup>6</sup> Rigamonti E, Kottakis I, Pelc M, Grzelewska Rzymakowska I, Feschchenko Y. Comparison of a new extrafine beclomethasone dipropionate HFA134a-formulated pMDI with a standard BDP CFC pMDI in adults with moderate persistent asthma. Abstract P1236, *Eur Respir J* 2006; 28(Suppl 50): 206s-207s.
- <sup>7</sup> Bousquet J, Huchon G, Leclerc V, Vicaut E, Lefrançois G. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Single-Dose, Efficiency Crossover Trial Comparing Formoterol-HFA (pMDI) versus Formoterol-DPI (Aerolizer™) and Placebo (pMDI or Aerolizer™) in Asthmatic Patients. *Respiration* 2005;72(suppl 1):13-19.
- <sup>8</sup> Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation INUVAIR®, Stand März 2007.
- <sup>9</sup> 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. Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan. 19.11.2007. Köln: IQWiG, 2007.
- <sup>10</sup> EU-Guideline: Replacement of Chlorofluorocarbons (CFCs) in Metered Dose Inhalation Products (3BR3A), o.O, Dec. 1993. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/3br3aen.pdf>
- <sup>11</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG Methoden 3.0 vom 27.05.2008. Köln: IQWiG; 2008.

## **A 1.8 Novartis Pharma GmbH**

### **Autoren:**

Baier, Monika Dr.

Buschmeier, Bärbel Dr.

Krippner, Felix

### **Adresse:**

Felix Krippner

Novartis Pharma GmbH

Roonstr. 25

90429 Nürnberg

## **Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht A07-01**

Wie im Vorbericht A07-01 durch das IQWiG festgestellt wird, sind sowohl inhalative Glukokortikosteroide (ICS) als auch lang wirksame Beta-2-Rezeptoragonisten (LABA) unumstrittener Bestandteil einer wirksamen Asthmatherapie. Die Anwendung soll dabei in Übereinstimmung mit den etablierten Leitlinien (Global-Initiative-for-Asthma (GINA)-Leitlinie, Nationale Versorgungsleitlinie Asthma) [1, 2] abhängig vom Schweregrad erfolgen.

Einigkeit in diesen Leitlinien herrscht dabei über den Nutzen der Kombination von ICS und LABA bei Patienten mit mittelgradig und schwergradig persistierendem Asthma.

Der wesentliche Vorteil der Fixdosiskombinationen aus ICS und LABA (FDC) liegt neben der Applikation der beiden Wirkstoffe bei einer einzigen Anwendung in der erfahrbaren Wirkung durch die unmittelbare Bronchienerweiterung. Denn gerade hier liegt der Schwachpunkt der alleinigen Anwendung der ICS. Da sich beim Patienten nach der Inhalation des ICS keine sofort erfahrbare Wirkung einstellt, erschließt sich ihm oft nicht die Notwendigkeit einer konsequenten antientzündlichen Therapie [3].

### ***1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien***

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt möchten wir zu diesem Punkt keine Stellung nehmen.

### ***2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien***

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt möchten wir zu diesem Punkt keine Stellung nehmen.

### ***3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen***

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt möchten wir zu diesem Punkt keine Stellung nehmen.

### ***4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik***

#### **Zielparameter**

Bei der Auswahl der Zielparameter teilen wir die Auffassung des IQWiG insofern, dass die im Bericht genannten patientenrelevanten Therapieziele den Nutzen einer medikamentösen Intervention abbilden, sehen aber die Notwendigkeit, dass zusätzliche valide, objektive Parameter zur Lungenfunktion, wie z.B. FEV<sub>1</sub> oder PEF,



zur Beurteilung der Wirksamkeit der Asthma-Therapie mit aufzunehmen sind. Nur so ist eine umfassende Beurteilung des Nutzens für den Patienten möglich.

Nahezu alle durch das IQWiG ausgewählten Studien, die den Unterschied einer FDC mit einer freien, variablen Kombination untersuchen, haben Lungenfunktionsparameter als primäre Zielgröße thematisiert. Diese Studien sind dementsprechend hinsichtlich Design und Patientenzahl auf die primären Zielgrößen Lungenfunktion ausgerichtet. Die durch das IQWiG definierten Therapieziele werden lediglich als sekundäre Zielparameter behandelt. Daher lässt eine Ausblendung der Parameter zur Lungenfunktion nur eine eingeschränkte wissenschaftliche Bewertung für patientenrelevante Therapieziele zu bzw. sind die ausgewählten Studien zur losgelösten Beurteilung der patientenrelevanten Therapieziele nicht geeignet.

Auch der Ausschluss von Instrumenten zur Messung der Lebensqualität, wie dem ACQ (Asthma Control Questionnaire), aufgrund der enthaltenen Berücksichtigung des FEV<sub>1</sub>, muss kritisiert werden.

Weiterhin erscheint uns die Beurteilung des Parameters ‚asthmabedingte Letalität und/oder Gesamtmortalität‘ auf der Basis der durch das IQWiG vorgeschlagenen Methodik zur Auswahl von randomisierten, kontrollierten Studien wenig geeignet.

Nicht zuletzt durch die Fortschritte in der medikamentösen Asthmatherapie konnte die asthmabedingte Letalität in den vergangenen Jahren deutlich gesenkt werden. Laut Statistischem Bundesamt lag die asthmabedingte Letalität im Jahr 2004 bei 2141 Asthma-Todesfällen [4]. Eine zufrieden stellende Erfassung solcher seltenen letalen Ereignisse in Rahmen von in ihrem Umfang begrenzten RCTs ist nicht zu erwarten.

Somit kann der Parameter ‚asthmabedingte Letalität und/oder Gesamtmortalität‘ mit den durch das IQWiG vorgeschlagenen Methoden und die Durchführung von randomisierten, kontrollierten Studien praktisch nicht erfasst werden.

### **Therapie-Adhärenz / Compliance**

Therapietreue und Compliance spielen eine elementare Rolle in der Behandlung des Asthma bronchiale. Hierbei könnten FDCs durch gleichzeitige Versorgung mit anti-inflammatorischem Steroid eine Alternative zu freien Kombinationen darstellen. Es ist jedoch fraglich, ob durch die vom IQWiG geforderten prospektiven, randomisierten Studien ein klinisch relevanter Vorteil einer Fixdosiskombination gegenüber variablen Kombinationen aufgezeigt werden kann. Studienpatienten erfahren selbst in einem offenen Studiensetting eine wesentlich bessere Betreuung als unter realen Therapiebedingungen im Behandlungsalltag. Ein RCT zu gestalten, die einen ‚beobachteten Behandlungsalltag‘ untersucht, ohne die Festlegung vordefinierter Studienvisiten ist praktisch kaum möglich. Die aus einer solchen Studie gewonnenen Ergebnisse entsprechen den in nicht interventionellen Studien erhobenen Daten.

Nachdem die für den vorliegenden Bericht herangezogenen Studien zusätzlich im double-dummy Design durchgeführt wurden, sind sie zur Beurteilung der Therapie-Adhärenz besonders ungeeignet.

Aus unserer Sicht sollte daher kritisch überprüft werden, inwieweit interventionelle Studien allgemein und Studien im double-dummy Design im Speziellen zur Analyse einer verbesserten Compliance mit einem positiven Effekt auf die durch das IQWiG definierten patientenrelevanten Therapieziele herangezogen werden können.

Wie bereits in den meisten Stellungnahmen zu Bericht A05/13 [5] erwähnt wurde, können vom IQWiG nicht anerkannte naturalistische nicht interventionelle Studien

(real life design) Evidenz liefern, dass Fixkombinationen höhere Adhärenz aufweisen als ICS alleine. Die Berücksichtigung dieser Studien ist daher erforderlich.

### **Einbeziehung von Surrogatparametern**

Hinsichtlich der Berücksichtigung der Nebenwirkungsrate muss festgehalten werden, dass, unter Anwendung der Definitionen des IQWiG, die Nebenwirkungsrate, wie auch FEV<sub>1</sub> oder Compliance, nur einen weiteren Parameter für patientenbezogene Endpunkte darstellt. Nach den Maßstäben des IQWiG, müsste sich auch die Nebenwirkungsrate in der Patientenzufriedenheit oder Letalität widerspiegeln und bedarf daher keiner zusätzlichen Betrachtung oder Hervorhebung.

Entsprechendes gilt auch für die Beurteilung von Studien anhand Lungenfunktionsparameter. Sollte die Lungenfunktion zur Beurteilung von Studienergebnissen weiterhin nicht berücksichtigt bleiben, sollte das IQWiG die entsprechenden Parameter vollständig aus der Argumentation herausnehmen. Wir erwarten daher vom IQWiG, die Beurteilung von Studien in Übereinstimmung mit den selbst gesteckten Bewertungsgrundsätzen vorzunehmen.

Grundsätzlich würden wir eine gesamthafte Einbeziehung von Surrogatparametern wie Therapie-Adhärenz und Lungenfunktionsparameter in die Bewertungskriterien unterstützen.

### **Fazit**

Wir fordern das IQWiG auf, bei seiner Arbeit internationale Standards zu den Studiendesigns und den Zielparametern – wie sie etwa wissenschaftliche Fachgesellschaften und europäische wie amerikanische Zulassungsbehörden vorschlagen – einzuhalten sowie sich weiteren wissenschaftlich anerkannten Methoden zur Datenerhebung zu öffnen.

Die Forderung nach weiteren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten bei Asthmapatienten muss hinsichtlich der methodischen Machbarkeit und der Verwendung therapeutischer Zielparameter weiter kritisch diskutiert werden, um zukünftig optimierte Studiendesigns zu entwickeln. Für die Beurteilung von FDCs bedeutet dies, dass die Compliance in die Bewertungskriterien mit aufgenommen und nicht interventionelle Studien im real life Design zur Abbildung der Compliance zugelassen werden sollten.

Grundsätzlich sollte in die Bewertung von medikamentösen Maßnahmen das Patientenwohl weiter in den Mittelpunkt der Betrachtung gerückt werden. Bezogen auf das Asthma bronchiale haben vor dem Hintergrund verschiedener Therapieanforderungen und verschiedenster Patientenkollektive und Schweregrade sowohl Fixdosiskombinationen als auch freie Kombinationen ihre Bedeutung und ihren Stellenwert in der klinisch relevanten Behandlung. Die Auswahl der richtigen Therapie muss dabei dem behandelnden Arzt überlassen bleiben. Eine regulative Beschränkung der medizinischen Therapiefreiheit ginge zu Lasten des Patientenwohls.

## **A 1.9 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.**

### **Autoren:**

Heinen-Kammerer, Tatjana Dr.

Thole, Henning

Wahler, Steffen Dr.

### **Adresse:**

Dr. Tatjana Heinen-Kammerer

VFA

Hausvogteiplatz 13

10117 Berlin

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

Am 09. Juni 2008 wurde der Vorbericht "Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung – Ergänzungsauftrag" vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht und zur Stellungnahme gestellt.

Wir begrüßen die Möglichkeit, mit einer Stellungnahme den Vorbericht zu kommentieren, und sehen bereits jetzt den Bedarf von Ergänzungen am Vorbericht.

Seite 1/7

### **Hintergrund**

Wir teilen die Einschätzung des IQWiG bezüglich der hohen Bedeutung des Asthma bronchiale. Der Vorbericht weist explizit darauf hin, dass Asthma bronchiale eine der häufigsten chronischen Erkrankungen ist, die mit einer hohen Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und entsprechenden Gesundheitskosten verbunden ist. Darüber hinaus wird auch auf die potentiell lebensbedrohlichen Folgen der Erkrankung hingewiesen. „Insbesondere bei inadäquater oder nicht ansprechender Therapie ist die Erkrankung mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko behaftet.“<sup>1</sup>.

Nach den derzeitigen Behandlungsstandards ist die Grundlage der Asthmatherapie die Reduktion der Entzündung durch inhalative Kortikosteroide (ICS). Falls diese Behandlung nicht ausreicht, wird in den Leitlinien die kombinierte Anwendung von ICS und lang wirksamen Beta2-Sympathomimetika empfohlen. Viele Studien haben für die Kombinationsbehandlung einen größeren Therapieerfolg gezeigt im Vergleich zur Dosiserhöhung des ICS. Da die ICS-Wirkung im Gegensatz zum Effekt der Bronchodilatoren für die Patienten nicht direkt erfahrbar ist, ist die Therapietreue mit ICS in der Realität tendenziell geringer. Mangelhafte ICS-Adhärenz führt jedoch zur Instabilität der Patienten und folglich zu suboptimaler Asthmakontrolle, zur Gefahr von Exazerbationen und im schlimmsten Fall zu tödlichen Asthmaanfällen.

---

<sup>1</sup> IQWiG: Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag. Vorbericht A07-01. Köln: IQWiG; 2008, S.Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag. Vorbericht A07-01. Köln: IQWiG; 2008, S. 1.

## **Sicherstellung des Behandlungsschemas durch Fixkombinationen**

Durch die Fixkombinationen wird sichergestellt, dass die beiden Wirkstoffe untrennbar verabreicht werden, d.h. einerseits die Asthmapatienten mit dem zur Entzündungsreduktion notwendigen ICS versorgt sind, andererseits ihr LABA nicht allein anwenden können.

Das IQWiG selbst sieht die Gefahr: „Die Basisbehandlung mit ICS könnte bei getrennter Applikation aus ICS und LABA gefährdet sein, wenn die Patienten ausschließlich auf die schneller wirksamen, symptomlindernden LABA zurückgreifen.“<sup>2</sup> Statt nun jedoch den wertvollen Beitrag, den Fixkombinationen zur Vermeidung dieser Gefahr leisten, angemessen zu würdigen, postuliert das IQWiG einen vergleichbaren Nutzen von Schulungsprogrammen, obwohl dies bisher nicht überprüft wurde. Es ist zudem grundsätzlich fragwürdig und der Diskussion nicht förderlich, die verschiedenen, jeder für sich berechtigten Ansätze zur Erreichung einer besseren Adhärenz in einer im Alltag sehr heterogenen Patientenpopulation gegeneinander ausspielen zu wollen.

Seite 2/7

## **Therapiepersistenz und -adhärenz kann nicht in klinischen Studien erfasst werden**

Für den Nachweis der höheren Adhärenz und des daraufhin höheren Nutzens werden vom IQWiG offene randomisierte kontrollierte Studien gefordert. Mit solchen Studien ist es jedoch oft nicht möglich, den Einfluss der Adhärenz bzw. Persistenz auf das Behandlungsergebnis wirklich alltagsgerecht zu berücksichtigen; so werden in derartigen Studien sehr häufig höhere Adhärenz-Werte als im Versorgungsalltag erreicht. Das IQWiG räumt dies interessanterweise z.T. auch selbst ein, indem es sagt: „Die Studien sollten darüber hinaus lang genug sein, um eine zunächst durch die Studienteilnahme erhöhte Adhärenz ggf. auf ein realistisches Niveau absinken zu lassen“. Es dürfte damit vermutlich übrigens auch dem IQWiG klar sein, dass es im Hinblick auf Logistik und Ressourcen verhältnismäßig aufwändige RCTs fordert.

Wie zuvor bereits (neben Anderen) insbesondere auch vom BfArM<sup>3</sup> festgestellt, können daneben deshalb auch nicht-randomisierte Studien wie z.B. Anwendungsbeobachtungen und retrospektive

---

<sup>2</sup> IQWiG: Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag. Vorbericht A07-01. Köln: IQWiG; 2008, S.Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag. Vorbericht A07-01. Köln: IQWiG; 2008, S. 189.

<sup>3</sup> Stellungnahme Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zur Wissenschaftlichen Erörterung A05-13.

Kohortenstudien eine für die spezielle Fragestellung des Zusatznutzens der Fixkombinationen im Vergleich zur getrennten Gabe der jeweiligen Einzelwirkstoffe geeignete Evidenz darstellen. Im vorliegenden Fall sind sie ohnehin – neben der klinischen Erfahrung der Ärzte und den von den Patientenvertretern geäußerten Bedürfnissen – die zu dieser Frage bestverfügbare Evidenz. Es ist nicht nachzuvollziehen, warum das IQWiG diese wichtige Feststellung weiterhin missachtet.

Die Auffassung des IQWiG, dass die verfügbare Nicht-RCT-Evidenz nicht berücksichtigt werden müsse, weil RCTs auch zu dieser speziellen Frage theoretisch (!) hätten durchgeführt werden können, ist aus unserer Sicht und vor dem Hintergrund der internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin nicht nachvollziehbar.

Seite 3/7

### **Registerstudien zeigen besseren Outcome**

Es liegen große retrospektive Datenbankanalysen mit Asthmapatienten vor, in denen insgesamt 7.824 Patienten entweder die Fixkombination oder die freie Kombination erhalten hatten. Diese Studien geben deutliche Hinweise auf einen offenbar im Patientenalltag zum Tragen kommenden Zusatznutzen der Fixkombinationen durch reduzierte Raten von Notfallbesuchen und/ oder Krankenhauseinweisungen sowie geringere Exazerbationshäufigkeit.<sup>4,5,6</sup> Die weiteren Ergebnisse dieser Studien legen nahe, dass diese besseren Therapieergebnisse mit einer verbesserten Adhärenz in Zusammenhang stehen könnten.

### **Studien aus anderen Indikationen oder zu anderen Interventionen sind nicht aussagefähig**

Das IQWiG trifft Aussagen zur Adhärenz bei der Behandlung von Asthma mit inhalativen Fixkombinationen anhand von vier Studien, was aufgrund von Mängeln dieser Studien jedoch unhaltbar scheint:

Die zitierte Metaanalyse von DiMatteo<sup>7</sup> enthält gar keine Asthmapatienten. Das vom IQWiG zitierte DIMDI-HTA<sup>8</sup> betrachtet neben

---

<sup>4</sup> Stempel DA, Riedel AA, Carranza Rosenzweig JR, 2006: Resource utilization with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies in children with asthma, *Curr Med Res Opin* 2006; 22(3), 463-470.

<sup>5</sup> Marceau C, Lemièrre C, Berbiche D, Perreault S, Blais L, 2006: Persistence, adherence, and effectiveness of combination therapy among adult patients with asthma, *J Allergy Clin Immunol*, Vol 118, No. 3, 574-581.

<sup>6</sup> O'Connor, RD, Carranza Rosenzweig, J, Stanford, RH, Gilmore, A, Ryskina, K, Legorreta, A, Stempel, D. Asthma-related Exacerbations, therapy switching, and therapy discontinuation: a comparison of 3 commonly used controller regimens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 95, 535-540. 2005.

<sup>7</sup> DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care* 2002; 40(9): 794-811.

vielen anderen Indikationen die Wirkung von Schulungsmaßnahmen auf Asthmapatienten allgemein. Fixkombinationen, die hier zu betrachtende Therapieform, wurden im DIMDI-HTA nicht thematisiert. In der Studie Rand et al.<sup>9</sup> erhielten die Patienten mit Montelukast eine orale Behandlung (Tabletten), und die Erkenntnis der Studie von Mann et al.<sup>10</sup> basiert auf 16 Patienten, d.h. je Behandlungsarm 8 Patienten!

Es ist nicht nachzuvollziehen, weswegen das IQWiG auf der einen Seite vorhandene Evidenz in Form von Registerstudien missachtet, andererseits nur aus Gründen des Studiendesigns unzutreffende Evidenz heranzieht. Das IQWiG sollte diesen Sachverhalt explizit erläutern.

Seite 4/7

### **Literaturrecherche und bestverfügbare Evidenz**

Wie bereits im Rahmen anderer wissenschaftlicher Erörterungen besprochen, halten wir eine Erweiterung der Suchstrategie der Literaturrecherche für geboten. Dies gilt auch für den vorliegenden Vorbericht.

Im Hinblick auf die externe Validität sind Registerstudien von großer Bedeutung. Dies lässt sich auch der G-BA-Verfahrensordnung entnehmen.

Es erscheint unverständlich, warum die Ein- und Ausschlusskriterien hier wieder nur auf RCTs fokussieren. Selbst das aktuelle Methodenpapier 3.0 verweist darauf, dass alle Evidenzklassen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingereicht werden können. Dieser Schritt in die richtige Richtung ist zu begrüßen. Nicht konsequent ist allerdings, dass das IQWiG nicht direkt danach sucht.

Im Gegensatz zur bisherigen Vorgehensweise des IQWiG schließt das Konzept der Evidence Based Medicine einen Einbezug der Evidenzklassen von II-V nicht aus. Ausdrücklich soll bei fehlenden Daten oder der fehlenden Realisierbarkeit entsprechende Daten in einer bestimmten Studienform zu erheben, immer nächststrängige Evidenz einbezogen werden.

Bereits die Anlage der Literaturrecherche bedingt, dass die Evidenz nicht systematisch identifiziert werden kann. Die Beschränkung auf randomisierte kontrollierte Studien (RCT) wird wie bereits erwähnt

---

<sup>8</sup> Gorenou V, Schönermark MP, Hagen A. Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie mit Hinblick auf den Therapieerfolg. Köln: DIMDI; 2007. (Schriftenreihe Health Technology Assessment ; Band 65).

<sup>9</sup> Rand C, Bilderback A, Schiller K, Edelman JM, Hustad CM, Zeiger RS. 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.

<sup>10</sup> Mann M, Eliasson O, Patel K, ZuWallack RL. A comparison of the effects of bid and qid dosing on compliance with inhaled flunisolide. Chest 1992; 101(2): 496-499.

dem Thema Therapiepersistenz und -adhärenz nicht gerecht. Die Nutzung der bestmöglichen Evidenz wird systematisch vermieden. Die Auswahl der Studien muss sich daran orientieren, ob die entsprechende (Teil-) Frage aus der jeweiligen Evidenz beantwortet werden kann.

Die im Vorbericht auf S. 15 unter Punkt 4.1.4 gegebene Erklärung, dass RCTs als einzig relevante Studienform einbezogen wurden, weil die Abbildung der Fragestellung in ihnen möglich gewesen wäre, ignoriert damit bewusst möglicherweise vorliegende Evidenz für genau den Fall, dass RCTs für die Frage oder für einen Aspekt der Frage nicht vorliegen oder eben nicht bestmöglich beantworten können.

Seite 5/7

Grundlage der Recherche und damit der Bewertung sollte keine theoretische Annahme sein, sondern ein praktischer Ansatz zur Ermittlung der tatsächlichen vorhandenen Evidenz.

### **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.<sup>11</sup>

Das Methodenpapier Version 3.0 spricht dagegen nur von einer eventuellen Einbeziehung externer Expertise und/oder Meinung einzelner Betroffener, um die Zielkriterien zu definieren, und einer regelhaften Einbeziehung von einzelnen Betroffenen, Patientenvertretungs- und/oder Verbraucherorganisationen.<sup>12</sup> Weder der optionale Einbezug noch die zu beteiligenden Gruppen entsprechen den gesetzlichen Vorgaben.

Im Vorbericht wie auch 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.

Es werden weiterhin keine Dokumente veröffentlicht, die von den extern beauftragten Gutachtern erstellt wurden. Damit bleibt unklar, an welcher Stelle Ergebnisse der Analyse der beauftragten externen Experten vorliegen, und an welchen Stellen Festlegungen

<sup>11</sup> Bundestagsdrucksache BT 16/3100, S. 151;  
<http://dip.bundestag.de/btd/16/031/1603100.pdf> (Zugriff 23.04.08, 11:00 Uhr)

<sup>12</sup> IQWiG: Allgemeine Methoden Version 3.0 vom 27.05.2008, S. 17.



des IQWiG vorliegen. Im Ergebnis können die zur Kommentierung vorgelegten Dokumente Werturteile und Änderungen in den Aussagen enthalten, die als solche nicht kenntlich gemacht sind.

Der mögliche Grad einer Abweichung in den Aussagen bleibt somit vollständig unklar. Dass dies nicht eine Forderung oder Ansicht nur des VfA ist, kann daran bemessen werden, dass Defizite an der Transparenz und der Beteiligung im letzten Jahr von verschiedenen Autoren, so z.B. den BMG-Experten der beiden Fachtagungen, formuliert wurden.

Darüber hinaus geht aus dem Vorbericht 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.

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

### **Zusammenfassende Wertung**

An zentralen Stellen gibt es unverändert Verbesserungsbedarf.

Obwohl das IQWiG die Gefahr einer ausschließlichen Nutzung der schneller wirksamen, symptomlindernden LABA durch den Patienten und damit die Gefahr einer ICS-Unterdosierung sieht, und obwohl dies durch die Verordnung von Fixkombinationen vermieden werden könnte, scheint das IQWiG Schulungsmaßnahmen für ausreichend zu halten.

Statt die veröffentlichten großen Registerstudien zu berücksichtigen, welche wichtige Erkenntnisse zum Zusatznutzen der Fixkombinationen bereitstellen, werden lediglich Studien herangezogen, die zur Frage eines möglichen, durch bessere Therapietreue im Patientenalltag bedingten Zusatznutzens der Fixkombinationen im Vergleich zur getrennten Gabe der jeweiligen Einzelkomponenten designbedingt keine Aussage zulassen. Hier zeigt sich, dass das IQWiG dem Studiendesign höheren Wert zumisst als dem Thema einer Studie, und im Ergebnis verzerrte Aussagen durch die Unterdrückung vorhandener Evidenz erzeugt werden. Besonders schwerwiegend ist hierbei, dass es bereits in der vorhergehenden Anhörung zum Berichtsplan qualifizierte Einlassungen hierzu, insbesondere auch von der Fachgesellschaft, von Patientenvertretern und sogar auch vom BfArM, gab.

Hinsichtlich der Transparenz des Verfahrens besteht massiver Verbesserungsbedarf. Weder der optionale Einbezug externer Expertise oder einzelner Betroffener, noch die Art und Weise des fehlen-

den oder unklaren Einbezugs der regelhaft zu beteiligenden Gruppen entsprechen den gesetzlichen Vorgaben.

Es werden weiterhin keine Dokumente veröffentlicht, die von den extern beauftragten Gutachtern erstellt wurden. Somit werden die vom IQWiG getroffenen Werturteile und Änderungen in den Aussagen verschleiert. Der mögliche Grad einer Abweichung in den Aussagen bleibt somit vollständig unklar.

Die zeitnahe Veröffentlichung aller notwendigen Hintergrundinformationen, u.a. die Berichte der extern beauftragten Experten könnte, zusammen mit einer verlängerten und damit angemessenen Kommentierungsfrist, die Beteiligungsmöglichkeiten im Stellungnahmeverfahren verbessern.

**Seite 7/7**

Berlin, 07.07.08