

Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Auftrag: V12-01
Version: 1.0
Stand: 05.11.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.03.2012

Interne Auftragsnummer:

V12-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Würdigung der Anhörung	2
3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	3
3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	3
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	5

1 Dokumentation der Anhörung

Am 16.05.2013 wurde der Vorbericht in der Version Nr. 1.0 vom 08.05.2013 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 17.06.2013 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 6 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind in Anhang A abgebildet.

Da sich aus den schriftlichen Stellungnahmen keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer Erörterung der Stellungnahmen nicht erforderlich.

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 auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente wurden im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts gewürdigt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

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

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation/Institution	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Almirall Hermal GmbH	Krug, Ilona ¹	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Prechtel, Andreas ¹	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Sickold, Silvia ¹	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH und Co. KG	Geier, Silke ¹	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Kögler, Harald ¹	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	Wilken, Matthias ¹	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Novartis Pharma GmbH	Klebs, Sven ¹	ja	ja	ja	nein	ja	nein
	Weinmeister, Pascal ¹	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Takeda Pharma Vertrieb GmbH und Co. KG	Kritikos, Magdalena ¹	ja	ja	nein	nein	nein	nein
	Mokros, Ingo ¹	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Schneidewind, Gundula ¹	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband deutscher Diätassistenten - Deutscher Bundesverband e. V.	Lauer, Ina ¹	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Meteling-Eeken, Marleen ¹	ja	nein	nein	nein	nein	nein

¹ Version 12/2011

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 12/2011):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen.....	A 2
A 1.1 Almirall Hermal GmbH.....	A 2
A 1.2 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH und Co. KG	A 10
A 1.3 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	A 14
A 1.4 Novartis Pharma GmbH.....	A 18
A 1.5 Takeda Pharma Vertrieb GmbH und Co. KG	A 20
A 1.6 Verband der Diätassistenten - Deutscher Bundesverband e. V.	A 32

A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A 1.1 Almirall Hermal GmbH

Autoren:

Krug, Ilona

Prechtel, Andreas

Sickold, Silvia

Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH zum Vorbericht des Auftrages V12-01 Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP COPD

▪ Vorbemerkung

Die Gliederung der vorliegenden Stellungnahme folgt den Vorgaben des „Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht - Stand: 02/2011“. Hierbei werden die folgenden 4 Themen unterschieden:

- 1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien,**
- 2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien,**
- 3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität,**
- 4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung.**

1 Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

1.1 Leitlinie veraltet

Im Vorbericht wird die Nationale Versorgungsleitlinie COPD Version 1.9 (Januar 2012) [1] zitiert und festgestellt, dass diese die Einschlusskriterien erfüllt. Tatsächlich verletzt diese Leitlinie das Einschlusskriterium E8 („Leitlinie ist aktuell (Überarbeitungsdatum nicht überschritten)“). So heißt es auf Seite 1 „Diese Leitlinie wurde am 16. Februar 2006 durch die Planungsgruppe verabschiedet und ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis 31. Dezember 2012 gültig. Der Vorstand der Bundesärztekammer hat diese Leitlinie am 24. März 2006 als Leitlinie der Bundesärztekammer beschlossen.“ Der Vorbericht wurde durch das Institut [2] am 08.05.2013 publiziert, also nach Ablauf der vordefinierten Gültigkeit. Bei der derzeit gültigen Version handelt es sich um die Version 11, zuletzt geändert Februar 2013 [3].¹ Diese Leitlinie ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis 07. Dezember 2014 gültig.² Die bisherigen Updates der NVL sind in der aktuellen Fassung aufgeführt (siehe Anhang 1.).

Aus unserer Sicht ist die aktuelle NVL, Version 11, zuletzt geändert im Februar 2013 [3], in den Vorbericht aufzunehmen.

1.2 Verallgemeinerung der Ergebnisse aus dem Bericht zu Tiotropiumbromid

1.2.1 Empfehlungen zu Bronchodilatoren aus den aktuellen Leitlinien sowie Übernahme von Wirkstoffklassen

Das Institut führt in seinem Vorbericht zu V12-01 [2] zum Thema Bronchodilatoren wie folgt aus: „Für die Dauertherapie empfiehlt die Leitlinie NVL 2012 ab COPD Stufe II sowohl die Kombinationstherapie von lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und Tiotropium als auch die Monotherapie von lang wirksamen Beta-2-

¹ Vgl. Leitlinie NVL COPD Langfassung, Version 11, Februar 2006, zuletzt geändert Februar 2013, S. 9.

² Vgl. NVL, Version 11, zuletzt geändert Februar 2013, S. 1.

Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) oder Tiotropium (GoR-Kategorie A).“ (S. xix)
Eine Leitlinie empfiehlt mit hoher GoR-Kategorie sowohl die Kombinationstherapie von lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und Tiotropium als auch die jeweilige Monotherapie. Da in der DMP-Richtlinie eine Kombination von lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetika und Tiotropium für die Dauertherapie nicht vorgesehen ist, handelt es sich dabei um eine zusätzliche Empfehlung. Die IQWiG-Nutzenbewertung A05-18 [5] kommt zu dem Ergebnis, dass es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Tiotropium gibt, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit Formoterol gegeben wird. Es ergibt sich kein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.“ (S. 67-68)

Diese Aussage ist aus mehreren Gründen nicht zutreffend:

Bei der hier zitierten Leitlinie handelt es sich um die NVL, Version 1.9 vom Januar 2012,[1] basierend auf der Fassung vom Februar 2006. In diesem Dokument heißt es auf S. 17 (so auch in Tabelle 16, Seite 132, des Vorberichts zu V12-01):

- „Stufe II: (...) ein oder mehrere langwirksame inhalative Bronchodilatoren (Beta-2-Sympathomimetika und/oder Anticholinergika; Medikament der dritten Wahl ist Theophyllin) als Dauertherapie (einzeln oder in Kombination)“
- „Stufe III: (...) ein oder mehrere langwirksame inhalative Bronchodilatoren (Beta-2-Sympathomimetika und/oder Anticholinergika; Medikament der dritten Wahl ist Theophyllin) als Dauertherapie (einzeln oder in Kombination)“
- „Stufe IV: (...) ein oder mehrere langwirksame inhalative Bronchodilatoren (Beta-2-Sympathomimetika und/oder Anticholinergika; Medikament der dritten Wahl ist Theophyllin) als Dauertherapie (einzeln oder in Kombination)“

Die NVL bezieht sich damit auf die Wirkstoffklasse der Beta-2-Sympathomimetika bzw. der Anticholinergika und nicht nur auf einen einzelnen Wirkstoff in der jeweiligen Klasse.

Diese Aussage wird gestützt durch die vom Institut eingeschlossene GOLD-Leitlinie. Auf Seite 35 dieser Leitlinie heißt es wie folgt:

- “Group B patients have more significant symptoms, but still a low risk of exacerbations. (...) For patients with severe breathlessness, the second choice is a combination of long-acting bronchodilators. (...) “
- “Group C patients have more significant symptoms, but a high risk of exacerbations. (...) As second choice a combination of two long-acting bronchodilators or the combination of inhaled corticosteroid/long-acting anticholinergic can be used. Both long-acting anticholinergic and long-acting beta 2-agonist reduce the risk of exacerbations. (...)”
- “Group D patients have many symptoms and a high risk of exacerbations. (...) As second choice a combination of all three classes of drugs (inhaled corticosteroid/long-acting beta 2-agonist/long-acting anticholinergic) is recommended (...)”

Auch unter dem Punkt “Bronchodilators – Recommendations auf Seite 35 ist dieser Punkt weiter ausgeführt:

- The combined use of short- or long-acting beta2-agonists and anticholinergics may be considered if symptoms are not improved with single agents (Evidence B).

Auch hier findet sich keine Beschränkung auf die vom Institut genannten Wirkstoffe Formoterol, Salmeterol, Tiotropium. Darüber hinaus entspricht der „Evidence B“ der GOLD Leitlinie [4, 5] der im Vorbericht V12-01 definierten standardisierten Evidenzkategorie (Ia)-Ib (vgl. Vorbericht V12-01 Anhang F S. 323 und entspricht daher einer hohen Evidenz.

Aus unserer Sicht sind die Beschreibungen der Empfehlungen der NVL 2012 [1] bzw. der NVL 2013 [3] sowie der Leitlinie GOLD 2011 [4] bzw. der GOLD 2013 [5] zu Bronchodilatoren in den Vorbericht V12-01 aufzunehmen.

Aus unserer Sicht sind die Empfehlungen der Leitlinie NVL, Version 1.9 von Januar 2012 [1] bzw. der NVL 2013 [3] im Vorbericht anzupassen.

Zusätzlich sind die Wirkstoffklassen der inhalativen Bronchodilatoren (Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika) zu verwenden.

1.2.2 Einschluss des IQWiG-Berichtes zu Tiotropiumbromid in die Leitlinienrecherche

Im Berichtsplan V12-01 [6] heißt es auf S. 7: „In den Bericht werden ausschließlich Leitlinien eingeschlossen, deren Leitlinienempfehlungen formal eindeutig als Empfehlung gekennzeichnet sind.“ Die Untersuchung gliedert sich in verschiedene Arbeitsschritte (siehe Anhang 2.).

Das Institut legt in seinem Berichtsplan vom 01.10.2012 [6] (S.13) fest, dass es im Falle eines potenziellen Aktualisierungs- und / oder Ergänzungsbedarfs bezüglich eines Versorgungsaspekts durchgehend geprüft wird, ob dazu andere IQWiG-Berichte existieren. Entsprechende IQWiG-Berichte werden dann bei der Feststellung eines möglichen potenziellen Aktualisierungs- und / oder Ergänzungsbedarfs berücksichtigt. Bei der Beurteilung eines potenziellen Aktualisierungs- und / oder Ergänzungsbedarfs des DMP in Bezug auf Empfehlungen zu Medikamenten wird zudem die indikationsspezifische Verordnungsfähigkeit in Deutschland als weiteres Kriterium berücksichtigt.

Das Institut zitiert in dem Vorbericht [2] vom 08.05.2013 u. a. seinen eigenen Abschlussbericht A05-18 „Tiotropiumbromid bei COPD“ [7]. Hierbei handelt es sich um eine eigenständige Methodenerweiterung durch Einschluss eines Dokumentes, welches den Einschlusskriterien widerspricht (Einschlusskriterium E6, Vorbericht V12-01 [2]). Eine Begründung hierfür ist auch in den Allgemeinen Methoden des Institutes [8] nicht ersichtlich.

Aus unserer Sicht kann der Abschlussbericht A05-18 „Tiotropiumbromid bei COPD“ [7] nicht Gegenstand des Berichts zu V12-01 [2] sein.

Auch methodisch ist ein solches Vorgehen problematisch, weil es eine weitere Quelle für Bias hervorruft: Wie gezeigt hat das Institut nicht in allen Fällen mit den aktuellen Leitlinien gearbeitet. Aussagen dieser teilweise nicht mehr aktuellen Leitlinien werden dann, wenn sie potenziellen Aktualisierungs- oder Ergänzungsbedarf aufzeigen, eigenen IQWiG-Berichten gegenübergestellt. Und zwar unabhängig davon, ob diese Berichte dazu geeignet sind, die Forschungsfrage zu beantworten. Zudem wurde die Aktualität der verwendeten IQWiG-Nutzenbewertung A05-18 [7] nicht überprüft.

Die Schlussfolgerung ist nicht nachvollziehbar, da sich das Institut in seinem Abschlussbericht zu A05-18 [7] ausschließlich auf den aus seiner Sicht fehlenden Zusatznutzen einer Kombination von Formoterol und Tiotropium gegenüber Formoterol bezieht. Ein Nachweis für die Generalisierbarkeit der Aussage zum Zusatznutzen einer Kombination von Formoterol und Tiotropium gegenüber Formoterol auf den Zusatznutzen einer Kombination aus LAMA und LABA gegenüber LABA wird nicht durch das Institut, in beiden Dokumenten (Abschlussbericht zu A05-18 [7] und Vorbericht V12-01 [2]), aufgezeigt.

Entfallen aber – wie hier dargelegt – die vom Institut vorgebrachten Gründe für eine Relativierung der in 1.2.1 zitierten Empfehlungen aus NVL 2012 [1] und GOLD 2011 [4], dann folgt daraus ein entsprechender Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf hinsichtlich der Kombination zweier langwirksamer Bronchodilatoren.

Es ergibt sich daraus ein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf hinsichtlich der Kombination zweier langwirksamer Bronchodilatoren in den Vorbericht zur Leitlinienrecherche zum DMP COPD.

1.2.3 Synthese zu „Medikamentösen Maßnahmen“ unvollständig

In Tabelle 27 des Vorberichts [2] werden die Leitlinienempfehlungen zu medikamentösen Maßnahmen dargestellt. Die in der GOLD-Leitlinie [4] ab S. 35 empfohlenen pharmakologischen Behandlungsstrategien werden weder in der Tabelle zitiert noch zusammengefasst. Damit ist die Darstellung in Tabelle 27 unvollständig.

Dies hat zur Folge, dass dem Institut entgeht,

- dass nicht nur in der NVL sondern auch in der GOLD-Leitlinie die Kombination langwirksamer Anticholinergika als Therapiestrategie empfohlen wird.
- dass in der GOLD-Leitlinie die fixe Kombination von Corticosteroid und langwirksamem Beta-2-Symathomimetika für Patienten der Stufe C empfohlen wird.

Aus unserer Sicht hat die Aufnahme der aktuellen pharmakologischen Behandlungsstrategien in die Leitlinien zum DMP COPD zu erfolgen.

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

2.0 In der Literaturrecherche fehlen 2 neue Leitlinien

Aufgrund der fehlenden Aktualisierung der Leitlinienrecherche sind dem Institut zwei inzwischen aktualisierte Versionen von Leitlinien entgangen. Hierbei handelt es sich um die im Februar 2013 veröffentlichte Version Nr. 11 [3] der NVL COPD und der ebenfalls im Februar 2013 veröffentlichten neuen Fassung der GOLD-Leitlinie [5].

Die neue GOLD-Leitlinie enthält u. a. 3 neue Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen:

- „under long-acting anticholinergics: acclidinium bromide, Dose 322 mcg (DPI)“
- „under long-acting anticholinergics: glycopyrronium bromide, Dose 44 mcg (DPI)“
- “under combination long-acting beta2-agonists plus corticosteroids in one inhaler: formoterol/mometasone, Doses: 10/200 mcg, 10/400 mcg (MDI)”

Durch dieses Versäumnis entsteht eine verzerrte Darstellung insoweit, als neue, inzwischen zugelassene Wirkstoffe nicht berücksichtigt werden, obwohl sie schon teilweise in Leitlinien enthalten sind.

In Kapitel 4.5 Änderungen der Methodik im Vergleich zum Berichtsplan heißt es [2]:

- o „Die Empfehlungen zu Medikamenten wurden zudem auf die indikationsspezifische Verordnungsfähigkeit in Deutschland sowie den Zulassungsstatus überprüft.“

Hier ist ebenfalls abgebildet, dass eine Aktualisierung der indikationsspezifische Verordnungsfähigkeit in Deutschland und eine Überprüfung des Zulassungsstatus zu erfolgen hat.

Demnach müsste die Aufnahme der aktuellen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen in die DMP COPD Leitlinien erfolgen.

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

Keine Anmerkungen.

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

4.1 Recherche nicht aktuell

Zum Publikationszeitraum heißt es im Vorbericht [2] auf S. 6: „Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 19.12.2006 bereits einen Auftrag mit der gleichen Fragestellung an das IQWiG vergeben (Auftragsnummer V06-04). Die letzte Recherche für das Projekt V06-04 erfolgte im Oktober 2007. Die vorliegende Untersuchung schließt an diesen Recherchezeitraum an.“ Weitergehende Angaben zur Beschränkung des Recherchezeitraums fehlen. Das Institut verweist lediglich darauf, dass die Leitlinienrecherche im Zeitraum 05.04.2012 – 16.05.2012 erfolgte. Genauere Angaben fehlen.

Der Vorbericht hat den Stand 08.05.2013; er wurde am 16.05.2013 veröffentlicht, also genau 1 Jahr nach Ende der Leitlinienrecherche. Sie ist damit nicht mehr aktuell.

Der Zeitraum von drei Monaten erscheint bei einer systematischen Leitlinienrecherche und –bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP COPD angemessen und wäre daher zu aktualisieren.

4.2 Berichtsplan retrospektiv nach Durchführung der Recherche erstellt

Der Berichtsplan wurde am 08.10.2012 veröffentlicht (Stand: 01.10.2012), der vorläufige Berichtsplan wurde am 22.06.2012 veröffentlicht (Stand: 15.06.2012). Die Recherche wurde nach Angabe des Vorberichts [2] am 16.05.2012 abgeschlossen, also noch vor Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans. Das bedeutet, dass die Recherche und damit die Rechercheergebnisse bereits vorlagen, bevor das geplante Vorgehen öffentlich zur Diskussion gestellt wurde.

Ein solches Vorgehen ist mit den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, wie sie z. B. im Cochrane Handbook [9] (Version 5.1.0, Abschnitt 2.1) dargelegt werden, aus Gründen der systematischen Verzerrung (Bias) nicht vereinbar. So heisst es dort: „Preparing a Cochrane review is complex and involves many judgements. In order to minimize the potential for bias in the review process, these judgements should be made in ways that do not depend on the findings of the studies included in the review. Review authors' prior knowledge of the results of a potentially eligible study may, for example, influence the definition of a systematic review question, the subsequent criteria for study eligibility, the choice of intervention comparisons to analyse, or the outcomes to be reported in the review. Since Cochrane reviews are by their nature retrospective (one exception being prospective meta-analyses, as described in Chapter 19), it is important that the methods to be used should be established and documented in advance. Publication of a protocol for a review prior to knowledge of the available studies reduces the impact of review authors' biases, promotes transparency of methods and processes, reduces the potential for duplication, and allows peer review of the planned methods (Light 1984).“

4.3 Recherche nicht nachvollziehbar

Auf S. 277 – 280 werden die Suchbegriffe sowie die durchsuchten Leitlinienanbieter bzw. -datenbanken aufgeführt. Es fehlen Angaben darüber, welche Suchbegriffe konkret bei welcher Datenbank verwendet wurden und welche Treffer es gab.

Ein solches Vorgehen ist mit den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, wie sie z. B. im Cochrane Handbook [9] (Version 5.1.0, Abschnitt 6.6.2.2) dargelegt werden, aus Gründen der Nachvollziehbarkeit nicht vereinbar. So heißt es dort: „The full search strategies for each database should be included in an Appendix of the review to avoid interrupting the flow of the text of the review. The search strategies should be copied and pasted exactly as run and included in full together with the line numbers for each search set.“

Hierdurch ist die Suche des Instituts nicht nachvollziehbar.

Die Suchstrategie und die Treffer sollten daher in einem Anhang ergänzt werden

Anhang

1. Bisherige Updates der NVL COPD:

- Version 11, 11. Februar 2013: Verlängerung der Gültigkeitsdauer, Einführung neuer Versionsnummerierung, Ergänzung der DOI sowie redaktionelle Überarbeitung
- Version 1.9, 12. Januar 2012: Verlängerung der Gültigkeitsdauer
- Version 1.8, 12. April 2011: Verlängerung der Gültigkeitsdauer
- Version 1.7, 15. Februar 2010: Verlängerung der Gültigkeitsdauer
- Version 1.6, 25. April 2008: Redaktionelle Überarbeitung, Empfehlungsgrad für "Empfehlung offen" von "C" in "0" geändert
- Version 1.5, 13. Dezember 2007: Verlängerung der Gültigkeitsdauer
- Version 1.4, 04. Juni 2007: Korrekturen in Abbildung 1: Diagnostik der COPD
- Version 1.3, 21. Dezember 2006: redaktionelle Änderungen, Ergänzung des Abkürzungsverzeichnisses
- Version 1.2, 19. Juni 2006: Korrektur der Angaben zur Dosierung von Bronchospasmin und Bricanyl – Tabelle 5
- Version 1.1, 02. April 2006: redaktionell bearbeitete Version ohne inhaltliche Änderungen
- Version 1.07, 16. Februar 2006³

2. Die Untersuchung des Institutes gliedert sich in verschiedene Arbeitsschritte:

- Recherche und Auswahl aktueller Leitlinien zum Thema COPD
- Bewertung der methodischen Qualität der ausgewählten Leitlinien
- Extraktion und Synthese von Leitlinienempfehlungen, die für das bestehende DMP COPD relevant sind
- Kennzeichnung von Empfehlungen, die einen potenziellen Aktualisierungs- und / oder Ergänzungsbedarf des DMP COPD begründen.

³ Vgl. NVL, Version 11, zuletzt geändert Februar 2013, S. 2.

Literaturverzeichnis

1. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (2012): Nationale VersorgungsLeitlinie COPD - Version 1.9. Stand: 01/2012 [Zugriff: 23.03.2012]. URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl_copd_lang.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2013): V12-01 Vorbericht - Systematische Leitlinien-recherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP chronisch obstruktive Lungenerkrankung. Stand: 08.05.2013 [Zugriff: 13.06.2013]. URL: https://www.iqwig.de/download/V12-01_Vorbericht_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-das-DMP-COPD.pdf/download/1.
3. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (2013): Nationale VersorgungsLeitlinie COPD - Version 11. Stand: 02/2013 [Zugriff: 25.02.2013]. URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl_copd_lang.pdf.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2011): Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease - revised 2011. Stand: 12/2011 [Zugriff: 04.04.2012]. URL: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2013): Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease - updated 2013. Stand: 03/2013 [Zugriff: 13.06.2013]. URL: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2012): V12-01 Berichtsplan - Systematische Leitlinien-recherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP chronisch obstruktive Lungenerkrankung. Stand: 01.10.2012 [Zugriff: 13.06.2013]. URL: https://www.iqwig.de/download/V12-01_Berichtsplan-Leitlinienrecherche-und-bewertung-DMP-COPD.PDF.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2012): A05-18 Abschlussbericht - Tiotropiumbromid bei COPD. Stand: 26.06.2012 [Zugriff: 22.08.2012]. URL: https://www.iqwig.de/download/A05-18_Abschlussbericht_Tiotropiumbromid-bei-COPD.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2011): Allgemeine Methoden Version 4.0. Stand: 23.09.2011 [Zugriff: 30.01.2012]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
9. Higgins JPT , Green S (2008): Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. Chichester (UK): John Wiley & Sons. [Zugriff: 13.06.2013]. URL: <http://xa.yimg.com/kq/groups/18751725/96463393/name/0470699515.pdf>.

A 1.2 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH und Co. KG

Autoren:

Geier, Silke

Kögler, Harald

**Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
zum Vorbericht V12-01 „Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie
Extraktion neuer relevanter Empfehlungen
für das DMP chronisch-obstruktive Lungenerkrankung“**

EINGEGANGEN

20. Juni 2013

Aussagen der eingeschlossenen Leitlinien zu:

Die medikamentöse Therapie der COPD hat zum Ziel, die Symptome der Erkrankung zu mindern, die Häufigkeit und Schwere von Exazerbationen zu reduzieren und den Gesundheitszustand sowie die Belastungstoleranz zu verbessern. Häufige Exazerbationen sind ein Indikator für eine Krankheitsprogression der COPD. Eine Exazerbation ist ein wesentlicher Risikofaktor für das erneute Auftreten weiterer Exazerbationen, die bezüglich Morbidität und Mortalität für die Patienten mit hohen Risiken verbunden sind. Eine Exazerbationsprophylaxe ist daher eines der Hauptziele der COPD-Therapie.

Boehringer Ingelheim hat mit der POET-COPD®-Studie eine direkte Vergleichsstudie von Tiotropium gegenüber Salmeterol mit patientenrelevanten Endpunkten durchgeführt, die auch vom IQWiG entsprechend positiv gewürdigt wurde.¹ Die Einjahresstudie zeigt, dass die einmal tägliche Anwendung von Tiotropium 18 µg (Inhalationspulver) der zweimal täglichen Anwendung von Salmeterol 50 µg (Dosieraerosol) bei Patienten mit mittelschwerer bis sehr schwerer COPD (FEV1 ≤ 70% vom Soll) mit einer Exazerbationsvorgeschichte hinsichtlich der Reduktion von Exazerbationen und Krankenhausaufenthalten aufgrund von Exazerbationen signifikant überlegen ist.²

Aufgrund einer Metaanalyse, die die auf dem Markt befindlichen langwirksamen Betamimetika (LABA) miteinander verglich und keine relevanten Wirksamkeitsunterschiede zwischen den einzelnen Vertretern dieser Substanzklasse fand, sieht es das IQWiG als belegt an, dass Tiotropium gegenüber der gesamten Wirkstoffgruppe der langwirksamen Betamimetika (Salmeterol, Formoterol und Indacaterol) einen Zusatznutzen sowohl hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen als auch der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen aufweist.¹ In dem Vorbericht wird mehrfach auf den Stellenwert der Bronchodilatoren hingewiesen und in diesem Kontext auch der IQWiG-Abschlussbericht A05-18 „Tiotropiumbromid bei COPD“ zitiert. In der jetzigen Leitlinienbewertung sollten daher die Vorteile von Tiotropium bei diesen bedeutenden patientenrelevanten Endpunkten entsprechend gewürdigt werden, wie es das IQWiG bereits im Rahmen der Pressemitteilung adressiert hat: „Tiotropium hat Vorteile für Patientinnen und Patienten mit COPD - Vorteile in Bezug auf akute Verschlechterungen, Krankenhausaufenthalte, Symptome und Lebensqualität“³.

Die IQWiG-Bewertung erfolgte auf Basis der seit 2004 möglichen Nutzenbewertung (§ 139a Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V)). Bei dieser Nutzenbewertung wird ein umfassender Nutzenvergleich für alle therapeutisch bedeutsamen Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorgenommen. Dementsprechend ist die Nutzenbewertung aufwändiger als die frühe Nutzenbewertung gemäß AMNOG (§ 35a SGB V), weil der Zusatznutzen im Vergleich mit allen bedeutsamen Arzneimitteln und nicht nur gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermitteln ist.

**Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
zum Vorbericht V12-01 „Systematische Leitlinienrecherche und –bewertung sowie Extraktion neuer relevanter Empfehlungen
für das DMP chronisch-obstruktive Lungenerkrankung“**

Abschließend möchten wir darauf hinweisen, dass bei der Beschreibung des Stellenwerts der langwirksamen Anticholinergika im GOLD-Positionspapier ausschließlich auf die Studienbelege von Tiotropium referenziert wird. Es wird voraussichtlich noch in diesem Jahr ein Update der deutschen Leitlinien geben. Vor diesem Hintergrund wäre es wünschenswert, das Intervall für die Aktualisierung der nächsten Leitlinienrecherche und -bewertung für das DMP COPD zu verkürzen.

Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tiotropiumbromid bei COPD: Abschlussbericht; Auftrag A05-18 [online]. 26.06.2012 [Zugriff: 13.06.2012]. (IQWiG-Berichte; Band 137). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-18_Abschlussbericht_Tiotropiumbromid-bei-COPD.pdf.
2. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. N Engl J Med 2011;364(12)
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tiotropium hat Vorteile für Patientinnen und Patienten mit COPD - Vorteile in Bezug auf akute Verschlechterungen, Krankenhausaufenthalte, Symptome und Lebensqualität“; Pressemitteilung [online] 22.08.2012. [Zugriff: 13.06.2012]. URL: <https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen/tiotropium-hat-vorteile-fur-patientinnen-und-patienten-mit-copd.2696.html>

A 1.3 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Autoren:

Wilken, Matthias

Stellungnahme

Stellungnahme des BPI zum Vorbericht des Auftrages V12-01 (Leitlinienrecherche und –bewertung für das DMP COPD)

Zusammenfassung

Die Kritik des BPI an dem vom Institut vorgelegten Vorbericht lässt sich in folgenden Kernaussagen zusammenfassen:

- In der Literaturrecherche fehlen zwei im Februar 2013 publizierte Leitlinien zu COPD.
- Der Berichtsplan wurde retrospektiv, d.h. erst nach Durchführung der Recherche erstellt.
- Die Leitlinienrecherche ist nicht nachvollziehbar.

1 In der Literaturrecherche fehlen zwei neue Leitlinien

Aufgrund der fehlenden Aktualisierung der Leitlinienrecherche sind dem Institut von zwei Leitlinien [1, 2] inzwischen aktualisierte Versionen entgangen. Hierbei handelt es sich um die im Februar 2013 veröffentlichte Version Nr. 11 der NVL COPD [3] und der ebenfalls im Februar 2013 veröffentlichten neuen Fassung der GOLD-Leitlinie [4].

Die neue GOLD-Leitlinie enthält u. a. drei neue Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen:

- „under long-acting anticholinergics: aclidinium bromide, Dose 322 mcg (DPI)“
- „under long-acting anticholinergics: glycopyrronium bromide, Dose 44 mcg (DPI)“
- “under combination long-acting beta2-agonists plus corticosteroids in one inhaler: formoterol/mometasone, Doses: 10/200 mcg, 10/400 mcg (MDI)“

Durch dieses Versäumnis entsteht eine verzerrte Darstellung insoweit, als neue, inzwischen zugelassene Wirkstoffe nicht berücksichtigt werden, obwohl sie schon teilweise in Leitlinien enthalten sind.

2 Berichtsplan retrospektiv nach Durchführung der Recherche erstellt

Der Berichtsplan wurde am 08.10.2012 veröffentlicht (Stand: 01.10.2012) [5], der vorläufige Berichtsplan wurde am 22.06.2012 veröffentlicht (Stand: 15.06.2012). Die Recherche wurde nach Angabe des Vorberichts [6] schon am 16.05.2012 abgeschlossen, also noch vor

Stellungnahme

Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans. Das bedeutet, dass die Recherche und damit die Rechercheergebnisse vorlagen, bevor das geplante Vorgehen öffentlich zur Diskussion gestellt wurde.

Ein solches Vorgehen ist mit den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, wie sie z. B. im Cochrane Handbook [7] (Version 5.1.0, Abschnitt 2.1) dargelegt werden, aus Gründen der systematischen Verzerrung (Bias) nicht vereinbar. So heisst es dort: „Preparing a Cochrane review is complex and involves many judgements. In order to minimize the potential for bias in the review process, these judgements should be made in ways that do not depend on the findings of the studies included in the review. Review authors' prior knowledge of the results of a potentially eligible study may, for example, influence the definition of a systematic review question, the subsequent criteria for study eligibility, the choice of intervention comparisons to analyse, or the outcomes to be reported in the review. Since Cochrane reviews are by their nature retrospective (one exception being prospective meta-analyses, as described in Chapter 19), it is important that the methods to be used should be established and documented in advance. Publication of a protocol for a review prior to knowledge of the available studies reduces the impact of review authors' biases, promotes transparency of methods and processes, reduces the potential for duplication, and allows peer review of the planned methods (Light 1984).“

2.1 Recherche nicht nachvollziehbar

Auf S. 277 – 280 des Vorberichts [6] werden die Suchbegriffe sowie die durchsuchten Leitlinienanbieter bzw. -datenbanken aufgeführt. Es fehlen aber Angaben darüber, welche Suchbegriffe konkret wie bei welcher Datenbank verwendet wurden und welche Treffer es gab.

Ein solches Vorgehen ist mit den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, wie sie z.B. im Cochrane Handbook [7] (Version 5.1.0, Abschnitt 6.6.2.2) dargelegt werden, aus Gründen der Nachvollziehbarkeit nicht vereinbar. So heisst es dort: „The full search strategies for each database should be included in an Appendix of the review to avoid interrupting the flow of the text of the review. The search strategies should be copied and pasted exactly as run and included in full together with the line numbers for each search set.“

Hierdurch ist die Suche des Instituts nicht nachvollziehbar bzw. reproduzierbar.

Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (2012): Nationale VersorgungsLeitlinie COPD - Version 1.9. Stand: 01/2012 [Zugriff: 23.03.2012]. URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl_copd_lang.pdf.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2011): Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease - revised 2011. Stand: 12/2011 [Zugriff: 04.04.2012]. URL: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf.
3. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (2013): Nationale VersorgungsLeitlinie COPD - Version 11. Stand: 02/2013 [Zugriff: 25.02.2013]. URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl_copd_lang.pdf.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2013): Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease - updated 2013. Stand: 03/2013 [Zugriff: 13.06.2013]. URL: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2012): V12-01 Berichtsplan - Systematische Leitlinien-recherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP chronisch obstruk-tive Lungenerkrankung. Stand: 01.10.2012 [Zugriff: 13.06.2013]. URL: https://www.igwig.de/download/V12-01_Berichtsplan-Leitlinienrecherche-und-bewertung-DMP-COPD.PDF.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2013): V12-01 Vorbericht - Systematische Leitlinien-recherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP chronisch obstruk-tive Lungenerkrankung. Stand: 08.05.2013 [Zugriff: 13.06.2013]. URL: https://www.igwig.de/download/V12-01_Vorbericht_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-das-DMP-COPD.pdf/download/1.
7. Higgins JPT , Green S (2008): Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. Chichester (UK): John Wiley & Sons. [Zugriff: 13.06.2013]. URL: <http://xa.yimg.com/kq/groups/18751725/96463393/name/0470699515.pdf>.

A 1.4 Novartis Pharma GmbH

Autoren:

Klebs, Sven

Weinmeister, Pascal

Stellungnahme zum Vorbericht „Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP chronisch obstruktive Lungenerkrankung“ V12-01

Die Novartis Pharma GmbH begrüßt die Möglichkeit zu oben genanntem Projekt Stellung zu nehmen. Die folgenden Punkte des Vorberichts möchten wir in diesem Rahmen gerne kommentieren:

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

Kombinationstherapie von Bronchodilatoren

Das IQWiG nennt in seinem Vorbericht „Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP chronisch obstruktive Lungenerkrankung“ eine Leitlinie, die mit hoher GoR-Kategorie sowohl die Kombinationstherapie von lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und Tiotropium als auch die jeweilige Monotherapie empfiehlt. Das IQWiG leitet hieraus keinen Aktualisierungsbedarf für das DMP ab und begründet dies mit eigenen Analysen (Abschlussbericht zu Tiotropium bei COPD¹). Diese Referenz sehen wir im Vorbericht als nicht angemessen an, da sich die Recherche nach eigenen Angaben des IQWiGs ausschließlich auf Leitlinien und nicht auf andere Formen der Evidenz bezieht. Ferner war es nicht Fokus des IQWiG-Berichtes, den Zusatznutzen von unterschiedlichen Kombinationstherapien gegenüber verschiedenen Monotherapien zu untersuchen. Zieht man neben Leitlinien weitere Evidenz heran, die (wie auch der IQWiG Tiotropium-Abschlussbericht (veröffentlicht am 26.06.2012) außerhalb des relevanten Zeitfensters für die Leitlinienauswahl (Mai 2012) publiziert wurden, so sind auch neuere Studienergebnisse heranzuziehen, die eine Überlegenheit der Kombination von langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika mit Anticholinergika im Vergleich zu den jeweiligen Monosubstanzen^{2, 3, 4, 5, 6, 7} zeigen.

Somit ergibt sich aus unserer Sicht ein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf der DMP-Richtlinien COPD in Bezug auf die Kombination von Bronchodilatoren.

Quellen:

¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tiotropiumbromid bei COPD: Abschlussbericht; Auftrag A05-18 [online]. 26.06.2012 [Zugriff: 28.08.2012]. (IQWiG-Berichte; Band 137). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-18_Abschlussbericht_Tiotropiumbromid-bei-COPD.pdf.

²Tashkin DP et al., COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2009; 6:17–25

³Mahler DA et al. Thorax 2012; 1-8

⁴Wedzicha JA et al., The Lancet Respiratory Medicine, Volume 1, Issue 3, Pages 199 - 209, May 2013

⁵Bateman ED et al., ERJ Express. Published on May 30, 2013 as doi: 10.1183/09031936.00200212

⁶Wang J et al., Respirology 2011, 16: 350-358

⁷Aaron SD et al., American College of Physicians 2007, 545-556

A 1.5 Takeda Pharma Vertrieb GmbH und Co. KG

Autoren:

Kritikos, Magdalena

Mokros, Ingo

Schneidewind, Gundula



Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG · Jägerstraße 27 · 10117 Berlin · Deutschland

**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen IQWiG**

Stellungnahme zum Vorbericht V12-01
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln

Ihr Zeichen und Ihre Nachricht vom
Vorbericht V12-01
vom 08.05.2013

Unser Zeichen

Durchwahl Ruf-Nr.

Datum:
17.06.2013

Stellungnahme zum Vorbericht V12-01

Sehr geehrter Herr Professor Windeler,

beigefügt senden wir Ihnen unsere Stellungnahme zum Vorbericht V12-01 zum Thema „Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP chronisch obstruktive Lungenerkrankung.“ Zur Einsichtnahme sind Kopien der verwendeten Publikationen entsprechend beigefügt.

Wir als Takeda Pharma begrüßen die potenzielle Aktualisierung bzw. Ergänzung des bestehenden Disease Management Programms (DMP) für die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung COPD und würden uns freuen, wenn unsere Eingaben zu einer Ergänzung und/oder Überarbeitung im Rahmen des Abschlussberichts führen können.

Sofern einzelne Aspekte aus unserer schriftlichen Stellungnahme unklar geblieben sind, stehen wir gerne für eine zusätzliche mündliche Erörterung zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG


i.V. Dr. Thomas Hibbe
Leiter Medizin


i.A. Dr. Gundula Schneidewind
Leiterin Market Access

Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG
Jägerstraße 27
10117 Berlin
Deutschland
Tel. +49 30 206277-0
Fax +49 30 206277-222
www.takeda.de

Geschäftsführer: Jean-Luc Delay
Handelsregister: HRA 47022 B
Amtsgericht Charlottenburg
St.-Nr. 1130/090/05770
USt-IdNr. DE283785906

Einführung & Vorbemerkungen

Bevor wir zu einzelnen Aspekten des Vorberichts und der DMP-Richtlinien Stellung nehmen, möchten wir zunächst einige Aspekte zur Indikation COPD und zum Wirkstoff Roflumilast darlegen.

Die chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung COPD ist eine Erkrankung mit zunehmender Häufigkeit, großer volkswirtschaftlicher Bedeutung sowie sektorenübergreifendem Behandlungsbedarf. Das Management der Erkrankung wird über das Disease Management Programm (DMP) gut abgebildet. Takeda Pharma begrüßt die Bemühungen des G-BA und IQWiG, das bestehende DMP an aktuelle Erkenntnisse anzupassen.

Genau wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen gehört die COPD mittlerweile zu den großen Volkskrankheiten und wird nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation WHO bis zum Jahr 2030 weltweit die dritthäufigste Todesursache sein.¹ Zu den schwerwiegenden Ereignissen bei COPD gehören Exazerbationen, die mit einer Abnahme der Lungenfunktion und höherem Mortalitätsrisiko einhergehen.² Exazerbationen zu verhindern, zählt daher zu den vorrangigen Zielen der Therapie, denn der deutliche Verlust an Lebensqualität kann viele Monate andauern und oftmals erholen sich die Patienten nicht wieder vollständig.³ Jede Exazerbation erhöht zudem das Risiko für weitere akute Krisen.^{2,4} Abgesehen von der gesundheitlichen und sozialen Belastung ist COPD die teuerste Lungenerkrankung in Deutschland.⁵ Eine effektive Therapie hat damit auch eine große ökonomische Bedeutung.

Durch eine Komedikation mit Roflumilast kann die Rate an mittelschweren bis schweren Exazerbationen um 21 Prozent mit einer number needed to treat (NNT) von lediglich 3,2 signifikant reduziert werden.⁶ Roflumilast wirkt dabei als erster und bisher einziger Vertreter einer innovativen Wirkstoffklasse zielgerichtet gegen die Entzündung, die der COPD zugrunde liegt.⁷ Als einer von nur vier der insgesamt 19 neuen Wirkstoffe im Zeitraum zwischen 1. Juli 2010 und 30. Juni 2011 hat der Phosphodiesterase-4-Inhibitor (PDE4-Inhibitor) die Kriterien der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPhG) für eine Sprunginnovation erfüllt.⁸

1 World Health Organization. World health statistics 2008.

2 Wedzicha JD et al., Lancet 2007; 370:786-796.

3 Seemungal TA et al., Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:1608-1613.

4 Vogelmeier C et al., Pneumologie 2007; 61:e1-e40.

5 Konietzko N, Fabel H. Weißbuch Lunge 2005, Stuttgart: Thieme Verlag; 2005.

6 Bateman ED et al. Eur Respir J 2011; 38: 553-560.

7 Rabe KF. Br J Pharmacol. 2011 Jan 14. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01218.x.

8 Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft e.V. www.dphg.de/fileadmin/content/pdfs/DPhG-Positionspapier.pdf, Zugriff: 11.06.2013.

Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Jägerstraße 27
10117 Berlin
Deutschland

Tel. +49 30 206277-0
Fax +49 30 206277-222
www.takeda.de

Geschäftsführer: Jean-Luc Delay
Handelsregister: HRA 47022 B
Amtsgericht: Charlottenburg
St.-Nr. 1130/099/05770
USt-IdNr. DE283785906

Roflumilast ist ein selektiver Inhibitor des Enzyms PDE4, das in einer Vielzahl von Entzündungszellen vorhanden ist, die in Zusammenhang mit der Entzündung bei COPD stehen.^{9,10}

Der Wirkstoff wird dabei nicht eingesetzt, um akute Symptome der Patienten zu lindern. Durch die antiinflammatorische Wirkung sollen vielmehr langfristig die Folgen der COPD-Erkrankung, vor allem die Rate an Exazerbationen, verringert werden. Studien zeigen, dass es unter Roflumilast als Folge zu signifikant weniger Hospitalisierungen kommt.¹¹

Für die Zulassung wurde eines der bisher größten Studienprogramme im Bereich COPD durchgeführt mit insgesamt mehr als 12.000 Patienten in kontrollierten Studien.^{12,13} Roflumilast wurde in diesen Studien im Allgemeinen gut vertragen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Durchfall, Gewichtsverlust, Übelkeit, Bauchschmerzen und Kopfschmerzen. Unerwünschte Ereignisse treten hauptsächlich in den ersten Wochen auf, klingen aber meist im Verlauf der weiteren Therapie ab.¹⁴

Ein Behandlungsprogramm wie das DMP ist vor diesem Hintergrund aus Sicht von Takeda Pharma förderlich für die Compliance, da die Patienten in dem strukturierten Therapiemanagement engmaschig betreut werden. Dies ist insbesondere für Roflumilast relevant, denn laut Fachinformation treten unerwünschte Ereignisse bevorzugt in den ersten Wochen auf, die Wirkung setzt gleichzeitig aber erst nach vier bis acht Wochen ein.¹⁴ Das Arzt-Patienten-Gespräch und eine kontinuierliche Betreuung – insbesondere in der Anfangszeit der Therapie – haben daher einen hohen Stellenwert.

Die Anwendung von Roflumilast ist ansonsten durch die einmal tägliche orale Einnahme leicht durchzuführen, was gerade hinsichtlich der Adhärenz bei einer Langzeittherapie von großer Bedeutung ist.¹⁵

Im Folgenden möchten wir zu einzelnen Punkten aus dem publizierten Vorbericht V12-01 mit dem Thema „Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP chronisch obstruktive Lungenerkrankung“ Stellung nehmen.

-
- 9 Essayan DM. Journal of Allergy Clinical Immunology 2001; 108: 671-680.
 10 Hatzelmann A et al. Pulmonary Pharmacology & Therapeutic 2010; 23(4): 235-256.
 11 Bateman ERS 2012, Poster presentation P2109.
 12 Calverley PMA et al. Lancet 2009; 374: 685–94.
 13 Fabbri LM et al. Lancet 2009; 374: 695-703.
 14 Fachinformation Daxas[®] 500 Mikrogramm Filmtabletten, Stand Dezember 2012.
 15 Rand CS. Europ Respir Rev 2005; 14:96,97–101.

Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG
 Jägerstraße 27 Tel. +49 30 206277-0
 10117 Berlin Fax +49 30 206277-222
 Deutschland www.takeda.de

Geschäftsführer: Jean-Luc Delay
 Handelsregister: HRA 47022 B
 Amtsgericht Charlottenburg
 St.-Nr. 1 130/099/05770
 USt-IdNr. DE283785906

Bewertung & Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Im IQWiG-Berichtsplan wird explizit darauf verwiesen, dass im Rahmen der Disease Management Programme vorrangig Behandlungsmethoden eingesetzt werden sollten, die dem aktuellen Stand der Wissenschaft entsprechen.¹⁶ Die im Berichtsplan festgelegten Methoden für die Evaluation dieser Behandlungsmethoden sind aus Sicht von Takeda Pharma grundsätzlich auch zielführend für die Aktualisierung des DMP COPD.

Für die Literaturrecherche wurden jedoch aufgrund des zeitlichen Vorlaufs Leitlinien mit einem begrenzten Veröffentlichungs- bzw. Aktualisierungsdatum zwischen November 2007 und Mai 2012 berücksichtigt. Hierdurch bedingt ist die vergleichsweise junge, systemisch-antientzündliche Therapie mit Roflumilast entsprechend oftmals noch nicht vollständig beachtet.

Beispielsweise wurde eine Grad-A-Empfehlung für Roflumilast mit hohem Level of Evidence (LoE) erst in die aktualisierte Leitlinie der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) aus dem Jahr 2013 aufgenommen.¹⁷ Auch die Gültigkeit der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD ist nach nunmehr dreimaliger Verlängerung seit Februar 2010 inzwischen offiziell abgelaufen und nicht mehr gültig. Seit dem 4. Quartal 2012 befindet sich die NVL in Überarbeitung.¹⁸

Die NVL hat in Deutschland dabei einen besonders hohen Stellenwert, da sie von Vereinigungen wie der Bundesärztekammer, Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sowie Institutionen wie der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachgesellschaften wie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Inneren Medizin sowie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin mit herausgegeben wird.

Daher ist es aus Sicht von Takeda Pharma sinnvoll, mit der finalen Beurteilung der COPD-Leitlinien zumindest bis zur Veröffentlichung einer gültigen NVL abzuwarten, da hier aktuelle Therapien entsprechend berücksichtigt werden könnten.

16 Bundesministerium der Justiz. Sozialgesetzbuch (SGB) fünftes Buch (V): gesetzliche Krankenversicherung; zuletzt geändert durch Art. 1 G v. 30.7.2009 I 2495 [online]. [Zugriff: 04.06.2013]. URL: http://bundesrecht.juris.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf.

17 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Updated 2013. www.goldcopd.org.

18 Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie COPD: Kurzfassung; Version 1.9 [online]. 01.2012 [Zugriff: 04.06.2013]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-003k_s3_copd_2012_01.pdf.

Alternativ sollten im Abschlussbericht die veränderten Erkenntnisse zum Krankheitsgeschehen und zum Stellenwert einzelner Therapieoptionen entsprechend der aktuellen Evidenzlage berücksichtigt werden. Hierzu möchten wir gerne beitragen.

Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien sowie Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität

1.2.1 der DMP-Richtlinie / Versorgungsaspekt „Anamnese, Symptomatik und körperliche Untersuchung“ sowie 1.4 der DMP-Richtlinie / Versorgungsaspekt „Differenzierte Therapieplanung“

Laut Vorbericht ergibt sich für die Versorgungsaspekte in den Abschnitten 1.2.1 und 1.4 der DMP-Richtlinie kein besonderer Aktualisierungsbedarf. Aus Sicht von Takeda Pharma sollte inzwischen auf Grundlage aktueller Empfehlungen neben klinischen Parametern wie die Lungenfunktion (FEV₁) stärker auch die Symptomatik in die Betrachtung der COPD einbezogen werden – etwa durch Anwendung des CAT-Tests (COPD Assessment Test), der mMRC-Skala (Modified Medical Research Council) oder des CCQ (Clinical COPD Questionnaire).

Auch die Anzahl an Exazerbationen in der Vergangenheit sowie das Risiko für zukünftige Exazerbationen werden beispielsweise in der Klassifizierung der GOLD beachtet.¹⁷ Die Zahl an Exazerbationen hat für Daxas[®] aufgrund der Zulassung einen hohen Stellenwert für die Therapieauswahl. Aber auch für die Indikation anderer Therapien wie inhalative Kortikosteroide ist dieser Wert von Bedeutung. Er wird darüber hinaus als sekundärer Endpunkt in Studien von bronchodilatatorischen Therapien verwendet. Im Sinne einer diagnostischen Unterstützung ist daher die Steigerung des Stellenwerts dieses Parameters aus Sicht von Takeda Pharma in der Richtlinie des DMPs hilfreich. Bisher sind zudem erst bei der zweiten und allen folgenden Dokumentationen Angaben zur Anzahl an Exazerbationen vorgesehen.¹⁹

Eine detailliertere Erfassung könnte sich zudem positiv auf den Versorgungsaspekt „Differenzierte Therapieplanung“ auswirken, da den behandelnden Ärzten validere Informationen für eine individuelle Therapieplanung zur Verfügung stehen.

¹⁹ DMP-Richtlinie/DMP-RL 2012. BAnz AT B3.

Auch der Nutzen von Roflumilast als Dauertherapie kann letztlich besser evaluiert werden, wenn die Exazerbationshäufigkeit in der entsprechenden DMP-Richtlinie entsprechend genau erfasst und begründet wird.

1.3 der DMP-Richtlinie / Versorgungsaspekt „Therapieziele“

Bereits die von Ihnen zitierte Leitlinie GOLD 2011, die Anfang dieses Jahres überarbeitet veröffentlicht worden ist, verweist auf die Notwendigkeit, Komorbiditäten adäquat zu behandeln, da sie die Prognose der COPD entscheidend beeinflussen. Aufgrund der fehlenden Angaben zu Grade of Recommendation (GoR) und Level of Evidence (LoE) konnten Sie jedoch hinsichtlich eines potenziellen Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarfs keine Aussage treffen.

Aus Sicht von Takeda Pharma vollzieht sich grundsätzlich im Bereich der COPD in den vergangenen Jahren ein Paradigmenwechsel, der durch die GOLD-Leitlinie in der Praxis weiter vorangetrieben wird.

Viele COPD-Patienten leiden an Komorbiditäten. Schätzungen zufolge ist beispielsweise ein Drittel der Patienten mit COPD auch an einer Form der Herzinsuffizienz erkrankt.²⁰ Häufig treten auch Diabetes, Osteoporose, Depressionen und Krebs auf.^{21,22} Als Bindeglied zwischen COPD und Komorbiditäten gilt eine systemische Entzündung.^{21,22, 23,24} Insbesondere antiinflammatorischen Wirkstoffen wie Roflumilast könnte insofern nicht nur für die COPD, sondern auch über diese Erkrankung hinaus potenziell eine hohe Bedeutung zukommen. Dies stützen bereits erste Untersuchungen zu Komorbiditäten.

So zeigte sich in einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie, die 205 Nicht-COPD-Patienten mit neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes einschloss, nach zwölfwöchiger Gabe von Roflumilast eine signifikante Abnahme des HbA1c-Werts um 0,8 Prozent (0,3 Prozent in der Placebogruppe), des Nüchternblutzuckerspiegels und der Fruktosaminspiegel. Der Effekt ähnelte dem von Metformin bei Typ-2-Diabetikern. Roflumilast ist nicht zur Therapie des Typ-2-Diabetes zugelassen.²⁵

Eine Post-hoc-Analyse der klinischen Sicherheitsdaten von 12.054 Patienten (6.563 unter Roflumilast, 5.491 unter Placebo) aus 14 COPD-Studien durch unabhängige Experten ergab

20 Rutten FH et al. Eur Heart J 2005; 26:1887-94.

21 Agustí A et al. COPD 2008; 5: 133-138.

22 Fabbri LM et al. Lancet 2007; 370:797-799.

23 Nussbaumer-Ochsner Y et al. Chest. 2011; Jan;139(1):165-73.

24 Agustí A et al. PLoS One. 2012; 7(5): e37483.

25 Wouters EFM et al. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: A4471.

darüber hinaus, dass die Zahl schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse (MACE = Major Adverse Cardiovascular Events, also kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder Schlaganfall) unter Roflumilast mit 0,8 Prozent signifikant geringer als unter Placebo mit 1,4 Prozent (Hazard Ratio 0,66) war.²⁶

Aufgrund dieser Evidenz sollte aus Sicht von Takeda Pharma in dem entsprechenden Abschnitt der DMP-Richtlinie zumindest auf diesen Zusammenhang hingewiesen werden. Bei Patienten mit entsprechender Indikation für Roflumilast könnten beispielsweise bestehende Komorbiditäten als zusätzlicher Faktor für die Therapiewahl von Roflumilast diskutiert werden.

1.5.7 der DMP-Richtlinie / Versorgungsaspekt „Medikamentöse Maßnahmen“

Im Vorbericht heißt es, Ziele der pharmakologischen Therapie seien Symptomkontrolle, Reduktion von Häufigkeit und Schwere von Exazerbationen sowie Verbesserungen des Gesundheitszustands und der körperlichen Belastbarkeit.

Für die Aspekte Gesundheitszustand und Lebensqualität existieren für Roflumilast inzwischen erste Daten aus der prospektiven, nicht-interventionellen Studie (NIS) DACOTA (Daxas® in der COPD Therapie), die auf dem diesjährigen Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie vorgestellt wurden.

Unter einer Komedikation mit Roflumilast konnte gezeigt werden, dass sich der Gesundheitszustand der Patienten innerhalb eines halben Jahres signifikant um 21,6 Prozent und die Lebensqualität um 23,0 Prozent signifikant besserte.^{27,28} Patienten mit häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit profitierten besonders.

Die Standardtherapie mit Bronchodilatoren wurde durch die dauerhafte Gabe von Roflumilast ergänzt. Mit dem Einsatz von zwei standardisierten Fragebögen zum Gesundheitszustand (CAT) und zur Lebensqualität (CCQ) konnte ein Vorher-Nachher-Vergleich der Ausgangswerte mit den Ergebnissen nach 3 und 6 Monaten erfolgen. An der Studie beteiligten sich 739 Zentren mit 3.597 COPD-Patienten in Deutschland.

Auch unter den Bedingungen des Praxisalltags zeigte sich, dass Patienten von Roflumilast zusätzlich zur bestehenden Therapie in erheblichem Maße profitieren. Das galt sowohl für die Intention-to-treat-Population (ITT), die mindestens eine Dosis erhalten hatte, als auch für

26 White WB et al. Chest; 2013. doi:10.1378/chest.12-2332.

27 Kardos P et al. Pneumologie 2013; 67 – P359.

28 Kardos P et al. Pneumologie 2013; 67 - P407.

die Per-Protokoll-Population (PP). Die mittleren Ausgangswerte des CAT-Gesamtscores von 25,4 Punkten in der ITT bzw. 26,4 Punkten in der PP-Population besserten sich bereits nach 3 Monaten und mehr noch nach 6 Monaten signifikant auf 20,1 bzw. 20,2 Punkte. Mindestens 61 Prozent (ITT) bzw. 73 Prozent (PP) wiesen nach 6-monatiger Komedikation mit Roflumilast eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Lebensqualität auf, die auch deutlich über der MCID-Schwelle von 2 Punkten lag, die den geringsten klinisch relevanten Unterschied definierte.

Ähnlich gut waren die Ergebnisse des CCQ, bei dem sich die mittleren Ausgangswerte von 3,7 (ITT) bzw. 3,8 (PP) auf jeweils 2,9 (ITT/PP) signifikant über die MCID-Schwelle von 0,41 Punkten besserte.

Das DMP COPD sollte in diesem Sinne aus Sicht von Takeda Pharma an die aktuelle Studienlage angepasst werden, um im Abschnitt der medikamentösen Therapie entsprechende Empfehlungen zum Einsatz von Roflumilast bei symptomatischen Patienten zu ergänzen.

Über diesen Aspekt hinaus gibt es Evidenz dafür, dass Roflumilast mit inhalierbaren Kortikosteroiden (ICS) zum einen grundsätzlich kombiniert werden kann und diese Patienten zum anderen sogar von einer zusätzlichen Roflumilast-Therapie besonders profitieren.^{29,30}

Aufgrund des unterschiedlichen Wirkmechanismus entstehen additive Effekte, die derzeit Gegenstand der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen REACT-Studie sind, deren Ergebnisse im Jahr 2015 erwartet werden.³¹ Die REACT-Studie untersucht, wie sich Roflumilast bei Patienten auswirkt, die gleichzeitig mit einer Fixkombination oder einer Dreifachtherapie behandelt werden.

Abschließend regen wir grundsätzlich an, dass Phosphodiesterase-4-Hemmer neben Bronchodilatoren und Kortikosteroiden als eigene Medikamentenklasse in die DMP-Richtlinien aufgenommen werden, analog zur Klassifizierung durch die Weltgesundheitsorganisation WHO. Roflumilast wird derzeit in die Kategorie „Weitere medikamentöse Maßnahmen“ eingeordnet, unterscheidet sich jedoch sowohl chemisch als auch pharmakologisch von den bisher bei der COPD eingesetzten Substanzen und repräsentieren eine eigene Substanzklasse zur Therapie dieser Erkrankung (ATC Code: R03DX07).³²

29 Rennard S et al. *Respir Res* 2011; 12:18.

30 Calverley PMA et al. *European Respiratory Society Annual Congress 2011*, #P248.

31 Calverley PMA et al. *International Journal of COPD* 2012:7.

32 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology ATC/DDD Index 2010.

1.5.7.2 der DMP-Richtlinie / Versorgungsaspekt „Exazerbationen / Atemwegsinfekte“

Im Vorbericht wird erwähnt, dass als Maßnahmen zur Prävention von Exazerbationen in Leitlinien unter anderem Phosphodiesterase-Hemmer vorgeschlagen werden, allerdings ohne GoR / LoE.

Dies hat sich inzwischen relevant geändert: Empfohlen wird Roflumilast mit Evidenzgrad A gemäß GOLD-Klassifikation aus dem Jahr 2013 für Patienten im Stadium C/D mit zwei oder mehr Exazerbationen in der Vergangenheit.¹⁷ Die Empfehlung für die Gabe des PDE4-Inhibitors in Kombination mit einem langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) oder langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) ist inzwischen gleichwertig mit der Empfehlung für eine LABA/LAMA-Kombination. Darüber hinaus gibt es eine Empfehlung des Evidenzgrads B für die Behandlung mit Roflumilast von nicht adäquat kontrollierten Patienten mit chronischer Bronchitis, schwerer bis sehr schwerer COPD und häufigen Exazerbationen.

In einem Übersichtsartikel haben sich Prof. Dr. Heinrich Worth, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin sowie Prof. Dr. Claus Vogelmeier und Dr. Peter Kardos, Leitlinienautoren der Deutschen Atemwegsliga und Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin grundsätzlich positiv über die aktuelle Ausrichtung der Leitlinie geäußert.³³

Eine Kombinationstherapie mit Roflumilast reduzierte bereits in klinischen Studien signifikant die Zahl an mittelschweren bis schweren Exazerbationen um 21 Prozent (NNT=3,2).⁶ Einer neuen Publikation aus Mai 2013 zufolge kann das Risiko eines Häufig-Exazerbierers mit mehr als zwei Exazerbationen pro Jahr in dieser Risiko-Gruppe zu verbleiben, nach 12 monatiger Roflumilast-Therapie um 20 Prozent statistisch signifikant gesenkt werden. Roflumilast trägt insofern zur Stabilisierung des COPD-Patienten bei.³⁴ Auch die Hospitalisierungsrate konnte signifikant gesenkt werden.¹¹ Es steht somit ein Wirkstoff zur Verfügung, der als Langzeittherapie präventiv gegen Exazerbationen eingesetzt werden kann.

Aus Sicht von Takeda Pharma sollte aufgrund der aktuellen Evidenzlage eine entsprechende Empfehlung für Roflumilast zur Vermeidung von Exazerbationen in die entsprechende DMP-Richtlinie aufgenommen werden.

Denn die Vermeidung von Exazerbationen wird – auch im Rahmen des DMP – inzwischen als wichtiges langfristiges Therapieziel anerkannt. Das häufige Auftreten erhöht das Risiko für weitere akute Krisen,^{2,4} außerdem ist das Mortalitätsrisiko nach krankenhauspflichtigen

33 Kardos P, Vogelmeier C, Worth H. Pneumologie 2012; 66:493-496.

34 Wedzicha JA et al. Chest 2013; 143(5):1302-1311. doi:10.1378/chest.12-1489.

Exazerbationen sogar höher als bei Patienten nach einem Myokardinfarkt.³⁵ Die Wiederherstellung der Lebensqualität der Patienten kann viele Monate in Anspruch nehmen.³

Auch unter ökonomischen Gesichtspunkten kommt der Vermeidung von Exazerbationen eine Schlüsselrolle zu. Einer Studie aus dem Jahre 2004 zufolge liegen die Kosten pro COPD-Patient jährlich bei 3.027 Euro. Besonders hoch sind die Kosten, die durch Exazerbationen entstehen, die eine stationäre Krankenhausbehandlung erfordern.³⁶ Eine aktuelle Analyse zur Kosteneffektivität von Daxas[®] zeigt dabei, dass das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis der zusätzlichen Gabe von Roflumilast zur Therapie mit langwirksamen Bronchodilatoren zur Behandlung von Patienten mit schwerer und sehr schwerer COPD im Bereich etablierter und erstattungsfähiger Therapien in Deutschland liegt.³⁷

Fazit

Takeda Pharma begrüßt sehr, dass bereits auf Grundlage der bis Mai 2012 erfassten Evidenzlage ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf für Roflumilast diskutiert werden kann.

Wir bitten Sie, bei der Erstellung des Abschlussberichts die von uns vorgebrachten Argumente und nachgereichten Belege noch einmal auf die Adaption ausgewählter Inhalte aus dem Vorbericht zu prüfen und zusätzlich zu berücksichtigen. Wir würden uns sehr freuen, wenn die von uns angeregten Änderungen Eingang in den Abschlussbericht im Sinne der systematischen Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP COPD finden können. Sofern einzelne Aspekte aus unserer schriftlichen Stellungnahme unklar geblieben sind, stehen wir gerne für eine zusätzliche mündliche Erörterung zur Verfügung.

³⁵ Halpin D et al. J COPD 2008; 5:187-200.

³⁶ Nowak D et al. Pneumologie 2004; 58:837-844.

³⁷ Nowak D et al. Dtsch Med Wochenschr 2013; 138: 119-125.

1. Agusti A et al. COPD 2008; 5: 133-138.
2. Agustí A et al. PLoS One. 2012; 7(5): e37483.
3. Bateman ED et al. Eur Respir J 2011; 38: 553-560.
4. Bateman ERS 2012, Poster presentation P2109.
5. Calverley PMA et al. European Respiratory Society Annual Congress 2011, #P248.
6. Calverley PMA et al. International Journal of COPD 2012;7.
7. Calverley PMA et al. Lancet 2009; 374: 685–94.
8. Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft e.V. www.dphg.de/fileadmin/content/pdfs/DPhG-Positionspapier.pdf, Zugriff: 11.06.2013.
9. DMP-Richtlinie/DMP-RL 2012. BAnz AT B3.
10. Essayan DM. Journal of Allergy Clinical Immunology 2001; 108: 671-680.
11. Fabbri LM et al. Lancet 2007; 370:797-799.
12. Fabbri LM et al. Lancet 2009; 374: 695-703.
13. Fachinformation Daxas® 500 Mikrogramm Filmtabletten, Stand Dezember 2012.
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Updated 2013. www.goldcopd.org.
15. Halpin D et al. J COPD 2008; 5:187-200.
16. Hatzelmann A et al. Pulmonary Pharmacology & Therapeutic 2010; 23(4): 235-256.
17. Kardos P et al. Pneumologie 2013; 67 – P359.
18. Kardos P et al. Pneumologie 2013; 67 - P407.
19. Kardos P, Vogelmeier C, Worth H. Pneumologie 2012; 66:493-496.
20. Nowak D et al. Dtsch Med Wochenschr 2013; 138: 119-125.
21. **Konietzko N, Fabel H. Weißbuch Lunge 2005, Stuttgart: Thieme Verlag; 2005. (Buchtitel)**
22. Nowak D et al. Pneumologie 2004; 58:837–844.
23. Nussbaumer-Ochsner Y et al. Chest. 2011; Jan;139(1):165-73.
24. Rabe KF. Br J Pharmacol. 2011 Jan 14. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01218.x.
25. Rand CS. Europ Respir Rev 2005; 14:96,97–101.
26. Rennard S et al. Respir Res 2011; 12:18.
27. Rutten FH et. al. Eur Heart J 2005; 26:1887-94.
28. Seemungal TA et al., Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:1608-1613.
29. Wedzicha JA et al. Chest 2013; 143(5):1302-1311. doi:10.1378/chest.12-1489.
30. Wedzicha JD et al., Lancet 2007; 370:786-796.
31. White WB et al. Chest; 2013. doi:10.1378/chest.12-2332.
32. **WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology ATC/DDD Index 2010. (Datenbank)**
33. World Health Organization. World health statistics 2008.
34. Wouters EFM et al. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: A4471.

Fett = keine Weiterleitung notwendig/möglich

A 1.6 Verband der Diätassistenten - Deutscher Bundesverband e. V.

Autoren:

Lauer, Ina

Meteling-Eeken, Marleen



VDD • Postfach 104062 • D-45040 Essen

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
- IQWiG Stellungnahme zum Vorbericht V12-01 -
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Essen, 13.06.2013

Stellungnahme zum Vorbericht (vorläufige Bewertung) „Systematische Leitlinienrecherche und –bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP chronisch obstruktive Lungenerkrankungen“ des IQWiG. Auftragsnummer: V12-01, Version: 1.0, Stand 08.05.2013

Sehr geehrter Herr Professor Windeler,

mit großem Interesse haben wir den Vorbericht V12-01 gelesen. Speziell die Wiedergabe des Level of Evidence (LoE), der in der *NICE COPD update guideline 2010* genannten Studien zu *Nutritional Factors* durch IQWiG, hatten wir im Fokus. Wir erlauben uns zu dieser Wiedergabe und zum *NICE 2010 Kapitel 7.13.4 Nutritional Factors* einige Bemerkungen:

Wiedergabe LoE in standardisierte Evidenzkategorien

Das IQWiG formuliert in Tabelle 16, S. 138, zu den NICE Empfehlungen (S. 325):

- *if the BMI is abnormal (high or low), or changing over time, the patient should be referred for dietetic advice*
- *if the BMI is low patients should also be given nutritional supplements to increase their total calorific intake and be encouraged to take exercise to augment the effects of nutritional supplementation*

dass der LoE bzw. der GoR zwar vorhanden ist, jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden kann. Die zu den Empfehlungen gehörenden



Evidence statements mit Studien beschreibt NICE aber direkt auf den Seiten 318 bis 324 vor Seite 325:

- 7 uncontrolled cohort studies, NICE LoE IIb,
- 1 uncontrolled cohort studie, NICE LoE IIa,
- 1 retrospective survival analysis/post hoc analysis of a prospective studie, NICE LoE IIb,
- 1 randomised controlled trial, NICE LoE Ib,
- 1 systematic review, NICE LoE Ia.

Der niedrigste und meist erwähnte LoE ist NICE LoE IIb. Damit liegt laut Anhang F, S. 310 des IQWiG-Berichts, für alle beschriebenen Studien doch mindestens die standardisierte **Evidenzkategorie III** vor. Die Evidenz war für NICE Grund genug die Empfehlungen in einem Algorithmus „Management of stable COPD“ (S. 55) aufzunehmen.

NICE 2010 Kapitel 7.13.4 Nutritional Factors

Dieses Kapitel enthält keine Literatur von nach 2003 (Nr. 432-450, siehe Seiten 657 und 658). Es bedeutet, dass NICE dieses Kapitel aus der *NICE COPD Guideline 2004* nur mit zwei Verweisen zu anderen NICE-Guidelines (NICE Clinical Guideline 32 und 43), aber nicht mit neuer Literatur von nach 2004 aktualisiert hat. Der Titel *NICE 2010* täuscht diesbezüglich.

Der vom NICE aufgeführten Systematic review von Ferreira et al. aus 2003, in 2005 als Cochrane Database Systematic Review (mit einigen zusätzlichen Artikeln aus 2004) publiziert¹, ist jedoch in 2012 von Ferreira et al. mit neuer Literatur aktualisiert²:

“AUTHORS’ CONCLUSIONS: We found moderate-quality evidence that nutritional supplementation promotes significant weight gain among patients with COPD, especially if malnourished. Nourished patients may not respond to the same degree to supplemental feeding. We also found a significant change from baseline in fat-free mass index/fat-free mass, fat mass/fat mass index, MAMC (as a measure of lean body mass), six-minute walk test and a significant improvement in skinfold thickness (as measure of fat mass, end score) for all patients. In addition, there were significant improvements in respiratory muscle strength (MIP and MEP) and overall HRQoL as measured by SGRQ in malnourished patients with COPD. These results differ from previous reviews and should be considered in the management of malnourished patients with COPD.”



Das IQWiG schlussfolgert im V12-01-Bericht auf S. 50-52, dass es zu der DMP-Richtlinie:
„Der/die behandelnde Arzt/Ärztin soll den Patienten insbesondere hinweisen auf:

- [...]
- eine adäquate hyperkalorische Ernährung bei Untergewicht“

kein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf gibt.

Es geht jedoch bei der Behandlung von COPD-Patienten bezüglich der Ernährungstherapie um interdisziplinäre Maßarbeit. Darauf weisen auch verschiedenen Publikationen in deutschen Ernährungsfachzeitschriften hin.³⁻⁵

Für eine gute Therapie, die mit internationalen Kriterien übereinstimmt ist es fragwürdig, ob nur ein Hinweis vom Arzt/Ärztin hyperkalorisch zu essen ausreicht, um einen guten Ernährungsstatus zu erhalten und somit einer Mangel- oder Fehlernährung vorzubeugen. Der Patient mit COPD hat ein Anrecht auf eine individuelle, an seine Situation angepasste, Ernährungstherapie. Eine Aktualisierung bzw. Ergänzung der DMP-Richtlinie wäre hier angezeigt, beispielsweise: „Der/die behandelnde Arzt/Ärztin soll den Patienten insbesondere hinweisen auf eine adäquate hyperkalorische Ernährung bei *krankheitsspezifischer Mangelernährung** oder *beim Risiko darauf, mit der Möglichkeit einer Überweisung zu einer Ernährungsfachkraft**.*“

Demzufolge bitten wir um Berücksichtigung der *Cochrane Database Systematic Review* von Ferreira et al. 2012 und um die Aufnahme eines Hinweises, dass bei der genannten DMP-Richtlinie ein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf vorliegt.

Entsprechend dem Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten erfolgt diese Stellungnahme vorab per E-Mail. Die zusätzlich erbetenen Formblätter gehen Ihnen fristgerecht auf dem Postweg zu.

Wir bitten um Überprüfung unseres Antrags und erwarten Ihre Rückmeldung. Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

* Definition, siehe die DGEM-Leitlinie 2013 „DGEM-Terminologie in der klinischen Ernährung“⁶

**Diätassistenten, Oecotrophologen oder Ernährungswissenschaftler, die eine gleichwertige Qualifikation für die Diät- und Ernährungstherapie (unter Beachtung der formalen Bestimmungen zur Durchführung von delegierten ärztlichen Leistungen nach BÄK und KBV, 2008) nachweisen können.



Literatur:

1. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS, White J. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2005;CD000998.
2. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2012;12:CD000998
3. Bargon J, Müller U. Fort- & Weiterbildung: Ernährung bei COPD : Nutrition support in COPD. Ernährungs Umschau 2012;59:98-107.
4. Meteling-Eeken M, Schilling-Maßmann B. Die Bestimmung des Energie- und Eiweißbedarfs in der Ernährungstherapie. Beispiel COPD: Maßarbeit ist gefragt. [How much energy und protein do COPD patients need? An individual fit is required]. Ernährungs-Umschau 2012;59:690-4.
5. Schäfer C. Ernährungstherapie bei COPD. Ernährung im Fokus 2013;13:128-33.
6. Valentini L, Volkert D, Schütz T et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM). DGEM-Terminologie in der klinischen Ernährung. [Guideline of the German Society of Nutritional Medicine (DGEM). DGEM Terminology for Clinical Nutrition]. Aktual Ernährungsmed 2013;38:97-111.

Mit freundlichen Grüßen


Ina Lauer

Präsidentin VDD e.V.


Marleen Meteling-Eeken

Wissenschaftliche Mitarbeiterin VDD e.V.



Verband der Diätassistenten - **VDD** - Deutscher Bundesverband e.V.

Autor:

Marleen Meteling-Eeken BHS, Diätist (NL), Diätassistentin (Zert. VDD)

Wissenschaftliche Mitarbeiterin VDD e.V.

Verantwortlich für den VDD:

Ina Lauer, Präsidentin VDD e.V.

Adresse:

Verband der Diätassistenten– Deutscher Bundesverband e.V.

Susannastr. 13, 45136 Essen, Tel. 0201-94685370, Fax. 0201-94685380

Internet: <http://www.vdd.de>, Mail: vdd@vdd.de

Mitglied im European Federation of the Associations of Dietitians (EFAD) und die International Confederation of Dietetic Associations (ICDA).