

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Acclidiniumbromid-Formoterol

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Juni 2015
von 15.15 Uhr bis 15.57 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Büchner

Frau Wilkens

Herr Heyne

Herr Dr. Hörnig

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Teva GmbH:**

Frau Glatte

Herr Torvinen

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Glaab

Frau Geier

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

Frau Idris

Herr Dr. Klebs

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

Frau Figel

Frau Barth (nicht anwesend)

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Orben (nicht anwesend)

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15.15 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen zu unserer heutigen mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren der frühen Nutzenbewertung einer Wirkstoffkombination zur Behandlung der COPD, Erhaltungstherapie zur Linderung von Symptomen bei Erwachsenen mit COPD. Wir haben als Basis der heutigen mündlichen Anhörung im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens die IQWiG-Bewertung vom 29. April 2015, die zu einem differenzierten Urteil über das Produkt kommt. Zum Teil wird ein Zusatznutzen gesehen, dann eben auch in unterschiedlicher Ausprägung, zum Teil wird ein Zusatznutzen als nicht belegt angesehen.

Wir haben Stellungnahmen zur Dossierbewertung des IQWiG von AstraZeneca als verantwortlichem pharmazeutischem Unternehmer bekommen, von Boehringer Ingelheim, Novartis, GlaxoSmithKline, Teva, vom vfa und von Herrn Professor Schreiber von der Uniklinik in Magdeburg.

Ich muss der guten Ordnung halber für das Protokoll die Anwesenden einzeln aufrufen und abfragen, ob sie auch da sind. Wir haben Frau Dr. Büchner, Frau Wilkens, Herrn Heyne und Herrn Dr. Hörnig von AstraZeneca, Frau Glatte und Herrn Torvinen von Teva, Herrn Dr. Glaab und Frau Geier von Boehringer, Frau Idris und Herrn Dr. Klebs von Novartis, Frau Figel von GSK, Frau Barth von GSK ist nicht anwesend, Frau Orben vom vfa ist auch immer noch nicht anwesend, Herr Dr. Rasch vom vfa ist anwesend. Noch einmal ein herzliches Willkommen an Sie alle.

Ich hatte schon gesagt, wir hatten differenzierte Ergebnisse in der IQWiG-Dossierbewertung. Wir müssen uns heute, glaube ich, schwerpunktmäßig mit der üblichen Fragestellung bei solchen COPD-Anhörungen beschäftigen, nämlich: Wie ist die Atemnot einzuschätzen? Ist das ein schwerwiegendes oder weniger schwerwiegendes Symptom? Wir werden uns mit dem Stellenwert des EQ-5D beschäftigen müssen. Auch das ist im Prinzip Standardprogramm. Daneben sind aber auch alle Fragestellungen, die aus Ihrer Sicht relevant sind, sicherlich interessant für eine Diskussion. Ich weise nur der guten Ordnung halber darauf hin, dass wir Wortprotokoll führen. Deshalb bitte jeweils Namen, entsendende Institution oder pharmazeutisches Unternehmen nennen, bevor Sie dann das Wort ergreifen.

Mein Vorschlag wäre, dass der pU mit einer kurzen Einführung beginnt und auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung des IQWiG eingeht. Dann werden wir eine Fragerunde durchführen. Wer macht das? – Bitte schön, Frau Büchner.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielen Dank für die Einladung und die Möglichkeit, hier noch einmal Stellung zu nehmen und die für uns relevanten Aspekte zu adressieren. Wie bereits schon in unserer Stellungnahme dargelegt, folgen wir im Wesentlichen der Bewertung des IQWiG, sodass wir heute tatsächlich im Wesentlichen hier sind, um Fragen zu beantworten und auf die für Sie offenen Punkte einzugehen. Gleichwohl möchte ich an dieser Stelle die für uns wichtigsten Punkte aufgreifen, nämlich da, wo unsere Auffassung von der des IQWiG abweicht, aber auch unsere Position, wo sie uns besonders relevant erscheint, unterstreichen.

Wir sprechen hier heute über eine Medikation für die Indikation COPD, die eine irreparable Schädigung der Lunge ist und welche im Zeitverlauf mit einer zunehmenden Verschlechterung der Lungenfunktion einhergeht. Ganz wichtig ist, wir sprechen erst von COPD, wenn diese Irreversibilität schon erreicht ist. Das heißt, eine Heilung ist hier nicht möglich. Es geht bei der Therapie darum, die maßgeblichen Symptome zu lindern. Die Patienten empfinden am Anfang lediglich unter Anstrengung Einschränkungen im Alltag, und erst in späteren Stadien sind die Patienten immer weniger in der La-

ge, ihren Alltag selbstständig zu gestalten, sodass sogar Treppensteigen oder Sich-alleine-Anziehen für diese Patienten unmöglich werden. Hier spielen Exazerbationen im Krankheitsverlauf eine wesentliche Rolle, da diese regelhaft dazu führen, dass sich der Zustand der Patienten weiter verschlechtert. Es ist also eine progrediente Erkrankung, die über Exazerbationen sozusagen in die nächsten Stufen gehoben wird.

Ich möchte zuerst auf die Patienten der Stufe II eingehen, weil, wie Sie, Herr Hecken, eingangs erwähnten, wir hier unterschiedliche Bewertungen für die unterschiedlichen Schweregrade der Erkrankung haben. Stufe II bedeutet, dass der Patient eine Lungenfunktion hat, die noch zwischen 80 und 50 Prozent liegt. Hier sehen wir einen Zusatznutzen basierend auf dem TDI sowie aus der E-RS-Responderanalyse. Wie Sie, Herr Hecken, auch schon antizipiert haben, ist natürlich die Frage: Wie ist der TDI, und wie ist die Situation hier einzuschätzen? Der TDI grundsätzlich ist ein validiertes Instrument zur Messung der COPD-Symptomatik und misst das maßgebliche Symptom der COPD, das Atemnot ist. Das ist für die Patienten ein extrem belastendes und auch ein schwerwiegendes Symptom. Durch diese Atemnot wird die Belastbarkeit im Alltag maßgeblich eingeschränkt, und es führt zudem zu einem Schonverhalten der Patienten, wodurch die Patienten in eine Art Kreislauf aus Inaktivität und körperlicher Dekonditionierung geraten, was wiederum zu einer weiteren Verschlechterung des Gesundheitszustandes führt. Außerdem ist Atemnot maßgeblich vergesellschaftet mit einem höheren Risiko für schwere Exazerbationen, welche wiederum mit Hospitalisierung bei maßgeblich erhöhter Krankenhaussterblichkeit einhergehen. Die Krankenhaussterblichkeit von COPD-Patienten mit schweren Exazerbationen liegt zwischen 3 und 10 Prozent. Wenn die Patienten mit einer Exazerbation auf die Intensivstation aufgenommen werden, erreicht die Sterblichkeit im ersten Jahr sogar 40 Prozent, und wenn der Patient, was bei COPD einen Großteil der Patienten ausmacht, über 65 Jahre alt ist, liegt diese Sterblichkeit sogar bei fast 60 Prozent.

Moderate Atemnot steigert die Gesamtmortalität um das 1,3-Fache, schwere Atemnot steigert die Gesamtmortalität um das 1,5-Fache. Wenn man das auf die COPD-bezogene Mortalität überträgt, dann steigt das Risiko sogar um das 3,3-Fache. In den vorgelegten Studien wurde Atemnot eben über den TDI und ausgehend von der BDI-Messung operationalisiert. Basierend auf den hier vorgelegten BDI-Ausgangswerten zu Studienbeginn ist die Definition des Endpunkts Atemnot als schwerwiegendes Symptom aus unserer Sicht ganz klar gegeben.

Mittels des BDI/TDI wird die Symptomatik der Patienten anhand von drei Kategorien, eingestuft. Das ist einmal funktionelle Beeinträchtigung, Schwere der Aufgabe und die Größe der Anstrengung. Der BDI-Mittelwert in den vorgelegten Studien zeigt eine 50-prozentige Beeinträchtigung der Atemtätigkeit zum Start der Studie. Wenn man diese Subgruppen zusammenlegt – 0 heißt schwere Beeinträchtigung, und 12 heißt keine Beeinträchtigung über diese drei Kategorien –, dann starten wir hier mit einem Ausgangswert bei den Respondern von 5,5 bis 7,5 und bei den Nonrespondern von 5,6 bis 7,7. Das heißt, wir haben durchschnittlich in den einzelnen Kategorien einen Wert von 2. Das heißt, wenn man das übertragen möchte, ganz praktisch, dass die Patienten zu Studienbeginn bereits ihren Beruf wechseln mussten, eine andere gewohnte Tätigkeit komplett aufgegeben haben, dass sie bereits bei moderaten Alltagstätigkeiten wie Treppensteigen Atemlosigkeit empfinden und dass diese Atemlosigkeit eben auch Pausen bei leichten Aufgaben erzwingt. Zum Ende der Studie zeigt sich eine durchschnittliche Verbesserung dieser Atemnot und dieser assoziierten Einschränkungen um knapp 3 Punkte, was in diesem Fall eine signifikante Verbesserung ist. Im Nutzenbewertungsverfahren zu dem Wirkstoff Indacaterol-Glycopyrronium hat das IQWiG Atemnot als schwerwiegendes Symptom anerkannt. Die Atemnot der Patienten in den von uns vorgelegten Studien AUGMENT und ACLIFORM unterscheidet sich zu Studienbeginn nur minimal von der QUANTIFY-Studie. Die Daten

sprechen sogar dafür, dass eine leicht höhere Beeinträchtigung der Atemtätigkeit im Patientenkollektiv der Duaklir-Studie vorliegt.

Das IQWiG ordnete in dem Nutzenbewertungsverfahren von Ultibro entsprechend und folgerichtig Atemnot der Endpunktkategorie schwerwiegendes Symptom zu. Auch das IQWiG sah in seiner abschließenden Nutzenbewertung einen Zusatznutzen basierend auf dem TDI.

Zusammenfassend möchten wir daher feststellen, dass die Patienten auch in unseren Studien schwerwiegend durch die Atemnot beeinträchtigt waren und über den Studienverlauf hinweg eine signifikante Verbesserung eines schwerwiegenden Symptoms erreicht wurde. Unter der Berücksichtigung von Atemnot als schwerwiegendes Symptom ist für Patienten der Stufe II, aber auch für Stufe III – dazu komme ich gleich – ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen nachgewiesen. Folgt man außerdem § 5 Abs. 7 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, dann wird ein beträchtlicher Zusatznutzen dann gesehen, wenn „eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung vorliegt“. Eine wie oben gezeigte Verbesserung der Atemnotsymptomatik stellt genau eine solche spürbare Linderung für die COPD-Patienten dar.

Außerdem ergibt sich, wie auch vom IQWiG anerkannt, ein Zusatznutzen aus dem E-RS. Hier zeigt sich eine klinisch relevante und signifikante Überlegenheit von Acridiniumbromid-Formoterol gegenüber zVT Formoterol. Auch wenn ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung besteht, so sind doch die beiden Responderanalysen in der Gesamtpopulation der COPD-Patienten Stufe II und III signifikant zugunsten von Acridiniumbromid-Formoterol. Nach Vorgabe der gängigen IQWiG-Methodik zur Ableitung eines Zusatznutzens und den bereits abgeschlossenen Verfahren ergibt sich daher auch aus Sicht von AstraZeneca ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Population Stufe II und III. Gegebenenfalls kann der Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad in einer Abstufung der Ergebnissicherheit berücksichtigt werden. Im gesetzlichen Rahmen wurde die Möglichkeit zur Abstufung der Ergebnissicherheit auch für solche Fälle geschaffen.

Kommen wir kurz zu Stufe III. Aus unserer Sicht ergibt sich hier ein Zusatznutzen, wie zuvor für die Stufe-II-Patienten dargestellt, über den TDI mit der gleichen Begründung über den E-RS, wie eben auch für Stufe II beschrieben, und für Patienten mit weniger als zwei Exazerbationen pro Jahr hinsichtlich der Reduktion schwerer Exazerbationen, wobei die Vermeidung und Verringerung des Auftretens von Exazerbationen von besonderer Relevanz ist, da Patienten mit häufigeren Exazerbationen eine weitaus schlechtere Überlebensprognose haben als solche mit seltenen Exazerbationen. Wer also häufig und schwer exazerbiert, hat eine 5-Jahre-Überlebenswahrscheinlichkeit von nur etwa 20 Prozent. Wiederholte Exazerbationen und die zunehmende Beeinträchtigung des Befindens bedingen zudem eine um zehn Jahre vorgezogene Invalidität. Es gibt Studien, die davon ausgehen, dass drei Viertel der COPD-assoziierten Kosten in Europa im Zusammenhang mit der Arbeitsunfähigkeit stehen, sodass die Vermeidung oder Verringerung des Auftretens von Exazerbationen ein maßgebliches Ziel in der Therapie von COPD ist.

Damit bin ich mit den einleitenden Worten zu dieser Anhörung am Ende und möchte jetzt gerne die Runde für Fragen öffnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Büchner. – Ich schaue einmal in die Runde: Ich finde es bedauerlich, dass wir heute keinen Kliniker hier haben. Wir haben auch keine Stellungnahme einer Fachgesellschaft zu der Dossierbewertung, obwohl wir das natürlich in der üblichen Art und Weise kundgetan haben, weil insbesondere von anderen Stellungnehmern außerordentlich kritische Fragestellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, zur Frage, ob die richtige Population ausgewählt worden ist, sie groß genug ist, und zu anderen Dingen in den Raum gestellt

worden sind, die man sicherlich in Anwesenheit von Klinikern besser hätte diskutieren können, auf die wir aber mit Sicherheit noch kommen werden. Ich frage jetzt einmal in Richtung Bänke, Patientenvertretung: Fragen? Wer möchte? – Herr Schaaber, bitte.

Herr Schaaber: Sie haben gerade auf die schweren Folgen dieser Erkrankung abgehoben, vor allen Dingen auf die Mortalität. Wenn ich das richtig sehe, gibt es jedenfalls in der IQWiG-Bewertung keine Daten dazu, die belastbar wären. Es gab in dem Kombinationsarm drei Todesfälle und im anderen Arm einen Todesfall. Daraus kann man erst einmal nicht ableiten, dass das hilft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? Wer macht das? – Herr Hörnig, bitte.

Herr Dr. Hörnig (AstraZeneca): Wir haben, wie Sie richtig bemerkt haben, in den Studien da keinen Effekt hinsichtlich der Mortalität zeigen können. Es gibt dort aber auch keine signifikanten Unterschiede in unseren Studien, die belegt worden wären.

Herr Schaaber: Ich hatte es nur nachgefragt, weil Frau Büchner das eben so stark betont hat. Dann hätte ich doch mehr erwartet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schaaber. – Fragen? – Herr Müller.

Herr Müller: Können Sie noch einmal erläutern, welche Wirkstoffe in der Vergleichsgruppe in Ihrer Zulassungsstudie eingesetzt wurden, und wie Sie dann auf die Gruppe mit Formoterol gekommen sind? Der Bundesausschuss hat drei Möglichkeiten gegeben. Sie vergleichen jetzt im Prinzip eine Kombinationstherapie, die Sie als Präparat anbieten, gegen eine Monotherapie. Könnten Sie noch einmal ganz konkret die Frage erläutern: Welche Vergleichssubstanzen waren in der Zulassungsstudie oder in der aktiv kontrollierten Studie vertreten, und wie waren die etwa verteilt? Gab es Kombinationstherapien, gab es Monotherapien?

Herr Dr. Hörnig (AstraZeneca): In den Zulassungsstudien ACLIFORM und AUGMENT waren Kombinationstherapien zugelassen, einmal Aclidiniumbromid-Formoterol, und das Formoterol war in unterschiedlichen Dosierungen, einmal 6 µg und einmal 12 µg, als auch Aclidiniumbromid-Formoterol als Monotherapie. Die Randomisierung in der Studie AUGMENT war 1 : 1 : 1 : 1, da war der Placebo-Arm noch mit dabei, und in der Studie ACLIFORM war es in den Wirkstoff-Verum-Armen jeweils 2 : 2 : 2 : 1. Beantwortet das Ihre Frage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal Herr Müller.

Herr Müller: Das heißt, das waren dann im Prinzip nur LABA. Sie haben nicht gegen eine Kombinationstherapie verglichen, die ein Anticholinergikum mit einem LABA kombiniert hat, das gab es nicht als Studie?

Herr Dr. Hörnig (AstraZeneca): Das ist korrekt.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte auf den Schweregrad der Dyspnoe gemessen mit dem TDI eingehen, auf ein paar Argumente, die Sie genannt hatten. Zum einen haben Sie gesagt, die Dyspnoe ist ein Risikofaktor zum Beispiel für schwere Exazerbationen. Da bin ich nicht sicher, ob es ein ausreichendes Argument ist, zu sagen, dass die Dyspnoe selbst schwerwiegend ist. Eher müsste man die Frage stellen, ob das ein Surrogat für schwerwiegende Exazerbationen ist, und nicht, ob es ein schwerwie-

gendes Symptom an sich ist. Ich glaube nicht – das hörte sich so an –, dass wir sagen würden, die Dyspnoe ist kein belastendes Symptom für die Patienten. Das ist sie sicherlich. Aber man müsste einmal den Vergleich zwischen den mit den TDI gemessenen Symptomen und zum Beispiel einer schwerwiegenden Exazerbation ziehen. Das sind sicherlich unterschiedliche Dimensionen, die man da betrachtet.

Dann hatten Sie gesagt, dass die Patienten im Schnitt irgendwo bei 2 Punkten pro Dimension des TDI waren und dadurch nur noch 50 Prozent ihrer Leistungsfähigkeit erreicht hatten. Das setzt voraus, dass man sagt, der TDI ist ein lineares Maß, das heißt, dass 3 Punkte genau 1 Punkt mehr ist als 2 Punkte und die Einteilung äquidistant ist. Ich glaube, das kann man hier nicht sagen. Man müsste einfach schauen, wo sie im Mittel sind. Sie sind bei 2. Dann müsste man fragen: Was heißt das? Wenn wir uns das anschauen, so haben die Patienten ihre Arbeitsstelle gewechselt oder – in der Beschreibung steht: „und/oder“, nicht „und“ – eine Tätigkeit des täglichen Lebens aufgegeben. Das heißt, theoretisch könnte es sein, dass gar kein Patient seine Arbeitsstelle gewechselt hat, die Informationen liegen ja gar nicht vor. Es steht zwar ein bisschen erläutert, was Tätigkeiten des täglichen Lebens sind, aber es ist nicht klar, welche es tatsächlich sind und für welche Patienten welche gelten. Theoretisch könnte es sein, dass schwere Gartenarbeit nicht mehr möglich ist. Theoretisch könnte man auch dies unter dieser Definition verstehen.

Vielleicht auch noch etwas zu der Bewertung im Unterschied zu Indacaterol-Glycopyrronium. Da haben wir tatsächlich gesagt, dass es sich um ein schwerwiegendes Symptom handelt. Den Unterschied muss man darin sehen: Sie haben hier noch unterstützende Daten, wie Sie mit dem E-RS vorliegen. Auch da gibt es eine Subskala Atemnot. Man muss sich anschauen, wo die Patienten zu Studienbeginn waren. Das ist der relevante Zeitpunkt, den man sich anschauen muss, weil man in beiden Messinstrumenten die Verbesserungen misst. Das heißt, sie verbessern sich dann in einem nicht mehr so schweren Bereich. Das heißt, der maßgebliche Zeitpunkt ist der zu Studienbeginn. Da waren die Patienten, gemessen mit dem E-RS, deutlich über den möglichen Mitteln des Ranges in dieser Skala. Von daher waren es unterstützende Angaben, die uns dazu bewogen haben, zu sagen, das ist kein schwerwiegendes Symptom.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte dazu? – Herr Hörnig, bitte.

Herr Dr. Hörnig (AstraZeneca): Zu dem einen Punkt mit dem TDI, wo Sie die Beispiele aufgeführt haben, welche Beeinträchtigungen das für die Patienten bedeutet, möchte ich nur kurz anführen, dass das, was Sie genannt haben, funktionelle Beeinträchtigungen sind. Stufe II beinhaltet auch noch die Stärke der Aufgabe. Da heißt es, dass die Patienten kurzatmig werden bei moderaten Aufgaben, wie zum Beispiel eine kurze Anhöhe hinauflaufen. Es gibt auch noch den dritten Punkt, ebenfalls als Einordnung nach Grad II, wo es heißt, dass die Patienten bei geringen Aufgaben oder geringer Anstrengung kurzatmig werden. Es ist also nicht nur der Arbeitsplatzwechsel, und ist nicht nur die Aufgabe von alltäglichen, gewohnten Tätigkeiten der Patienten.

Zu dem zweiten Punkt. Das IQWiG hat in der Stellungnahme den E-RS bei der Beurteilung der Dyspnoe herangezogen. Bezüglich des E-RS wurde eine Subdomäne, die Atemlosigkeit-Subdomäne, genutzt. Der TDI ist allerdings ein speziell für die Dyspnoe entwickeltes Instrument und daher sensitiver zur Beurteilung der Dyspnoe, wohingegen der E-RS eher die Gesamtheit der Symptome bei den Patienten abbildet und in den drei Fragen, die dort gestellt werden, weniger sensitiv ist als der TDI.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch eine Nachfrage, Herr Vervölgyi?

Herr Dr. Vervölgyi: Genau das ist der Grund, warum wir uns angeschaut haben, die Atemnotsubskala zu nehmen. Das Problem ist, die Fragebögen, die man sich anschaut, haben natürlich keine feste Grenze, ab wann irgendetwas schwer und schwerwiegend ist. Deswegen ist es notwendig, alle möglichen Informationen, die einem helfen können, die Einschätzung vorzunehmen, zu Rate zu ziehen. Deswegen sind wir, um spezifisch genug zu bleiben, beim E-RS-Atemnotscore geblieben.

Sie haben eben die anderen beiden Domänen des TDI zitiert. Da muss man sagen, in beiden anderen Domänen steht jeweils „moderat“ davor – nicht „leicht“ –, also dass vielleicht Anstrengungen schon zur Atemnot führen. Da muss man sich halt fragen: Reicht das aus, um ein solches Symptom als schwerwiegend oder schwer zu bezeichnen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Keine Anmerkungen dazu? – Ich komme auf das zurück, was Herr Müller eben gesagt hat. Wir hatten zwar die LABA-Therapie als zVT neben vielfältigen anderen möglichen benannt. Mich würde eine Antwort auf die Frage interessieren, weil sie von dem einen oder anderen Stellungnehmer adressiert worden ist: Ist das wirklich die adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie? Wir haben keinen Kliniker hier und haben deswegen kein unparteiisches, unabhängiges Urteil. Denn von Stellungnehmern ist vorgetragen worden, dass das nicht der Fall ist oder sein soll. Dann wurde auch vorgetragen, dass die gewählte Studienmethodik, die hier vorgelegt worden ist, die Gefahr einer systematischen Schlechterstellung der Vergleichsgruppe in sich berage aufgrund der Studiendesignvorgaben im Zusammenhang mit der Definition der Patientengruppen für die Bearbeitung der Fragestellung zwei, weil hier eben nicht Dosierungen etc. pp. festgelegt worden sind. Auch da würde mich vielleicht eine Sichtweise des hier angetretenen pharmazeutischen Unternehmers interessieren. Was sagen Sie zu den Einwänden, die vorgetragen worden sind? Erster Punkt: Ist die LABA zVT, ist das Stand der Behandlung in diesen Schweregraden? Zweiter Punkt: Was ist mit der Studienmethodik? Wie bewerten Sie das? Gibt es hier möglicherweise Verzerrungspotenziale, die in diesen Studienmethodiken liegen? Die Antwort darauf ist ganz wichtig für die Bewertung. Wie gesagt, ein Kliniker wäre besser, den man dazu befragen könnte. Aber da haben wir halt keinen. – Herr Hörnig.

Herr Dr. Hörnig (AstraZeneca): Zum einen ist die Therapie mit Formoterol als Monotherapie eine der vom G-BA vorgegebenen Vergleichstherapien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist klar. Deswegen machen wir die Anhörung. Darüber diskutieren wir gelegentlich noch. Dass Sie nichts gemacht haben, was wir nicht zugelassen haben, ist klar. Die Frage ist nur: Ist das das einzig Richtige? Ist das Stand der Wissenschaft? Ist das Stand der Technik? Da hätte ich gern ein bisschen mehr Erhellung.

Herr Dr. Hörnig (AstraZeneca): Was ich da replizieren kann, sind die Daten aus dem Cosyconet, einer großen Kohortenstudie bei COPD-Patienten, wo die Monotherapie immer noch einen hohen Stellenwert hat. Der Anteil der Formoterol-Monotherapie – ich kann den Wert nicht ganz genau replizieren – liegt zwischen 20 und 30 Prozent. Die LAMA-Monotherapie liegt etwas höher. Sicherlich oder möglicherweise wird es in vier, fünf Jahren anders aussehen, sodass Patienten mit COPD Grad II gleich von Beginn an mit einer dualen Therapie behandelt werden, aber aktuell ist das noch der Stand der Dinge.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fragen? – Wer möchte? – Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Nach den GOLD-Kriterien mache ich bei COPD Grad I eigentlich wenig bis gar nichts, bei II fange ich mit einer Monotherapie an, aber spätestens bei III bin ich doch in der Kom-

bithherapie, oder bin ich da jetzt auf einem ganz falschen Dampfer? Als wir Indacaterol in der Kombination bewertet haben, waren Formoterol und, glaube ich, Ipratropiumbromid in der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sie nehmen hier ein LABA gegen ein LABA und setzen dann noch etwas drauf: Das wird wohl wirken, das muss wirken. Wir haben es Ihnen so vorgegeben, insofern war es konsequent. Aber ich denke, die Versorgungsrealität im Stadium III ist nicht mehr eine Monotherapie.

Herr Dr. Hörnig (AstraZeneca): Das ist sicherlich richtig. Bei Patienten in Stufe III wird der Anteil der Patienten, die eine duale Therapie erhalten, sicherlich höher sein. Da gebe ich Ihnen recht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rasch.

Herr Dr. Rasch (vfa): Wir sind leider thematisch schon ein Stück weiter. Ich komme noch einmal zurück auf die Wertigkeit des Endpunkts TDI. Wir fanden es, wie wir auch in unserer Stellungnahme dargestellt haben, etwas weniger überzeugend und auch nachvollziehbar, warum man hier zu einer abweichenden Einstufung kommt. Um es mit IQWiG-Worten zu sagen: Die Daten sind, wie sie sind, und die Daten deuten ganz klar darauf hin, dass hier die Baseline-Werte wirklich durchaus vergleichbar sind mit anderen Bewertungen zu Indacaterol-Glycopyrronium. Deswegen haben wir uns hier schon verwundert die Augen gerieben, warum es hier zu einer anderen Einschätzung kommt. Insbesondere muss man sich über die Tragweite im Klaren sein. Aufgrund der Einstufung „nicht schwerwiegende Symptomatik“ wird der Endpunkt bei der Abwägung der Ereignisse gar nicht eingeschlossen. Uns ist klar, dass die IQWiG-Algorithmik für den G-BA natürlich in keiner Weise verbindlich ist, aber das ist einfach die Folge der IQWiG-Bewertung. Im Übrigen ist es auch verwunderlich. Man könnte auch davon ausgehen, dass ein Endpunkt per se entweder als schwerwiegend oder nicht schwerwiegend einzustufen wäre, aber es nicht um marginale Unterschiede in der Baseline geht, um hier die Dichotomie herbeizuführen. – Danke.

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

Herr Dr. Glaab (Boehringer Ingelheim): Ich gehe noch einmal auf die zweckmäßige Vergleichstherapie ein. Diese Frage hatten wir auch adressiert, insbesondere ab dem Stadium III. Wenn man sich die internationalen Leitlinien und Empfehlungen anschaut – GOLD, NICE –, so ist dort die Kombinationstherapie mit einem LABA und einem ICS bzw. die Monotherapie mit einem lang wirksamen Anticholinergikum. Letztendlich fußt der Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen insbesondere auf Stadium III. Da war eben schon die Frage nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das hatten wir tatsächlich so auch adressiert, dass es eigentlich nicht den Empfehlungen internationaler Leitlinien entspricht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Als Hinweis nehmen wir es zu Protokoll. Wir hatten es zugelassen, das ist ganz klar. Aber wir müssen uns natürlich überlegen, ob das in Stadium III und IV dann wirklich adäquat ist. – Weitere Fragen, bitte? – Bitte schön, Herr Nell.

Herr Dr. Nell: Ich habe ein paar Fragen, die sich aus der Diskussion ergeben haben. Auf die Frage von Herrn Müller hinsichtlich der Dosierungen in den Studien haben Sie geantwortet. Da hat mich gewundert, dass Sie bei Acridiniumbromid 400 µg verwendet haben. Warum wurde da nicht auch 200 µg verwendet? Es gibt eine Studie, die auch mit 200 µg gelaufen ist. – Das war die eine Frage.

Eine andere Frage. Die Studie LAC-MD-32 hatten Sie nicht metaanalytisch zusammengefasst. Da habe ich gefunden, dass die TDI- und E-RS-Responder nicht erhoben wurden. Wurden die nicht er-

hoben, oder wurden die nicht berücksichtigt oder nicht ausgewertet? Können Sie dazu noch kurz etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Heyne, bitte.

Herr Heyne (AstraZeneca): In der LAC-MD-32, die tatsächlich als Langzeitsicherheitsstudie gelaufen ist, wurden die Efficacy Endpoints E-RS-Responder und TDI-Responder nicht erhoben, also gar nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Dosierung 400 µg vs. 200 µg?

Herr Dr. Hörnig (AstraZeneca): Die Zulassungsstudien sind dann mit der Dosierung 400 µg gelaufen. Es gibt sicherlich – da haben Sie recht – auch Studien mit 200 µg, aber das ist die zugelassene Dosierung, mit der auch die Zulassungsstudien durchgeführt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Nell? – Sie nehmen es zur Kenntnis. Weitere Fragen? Zu diesem Komplex nicht. Müssen wir zum EQ-5D noch etwas sagen? Auch da wurde von verschiedenen Seiten Stellung genommen. Der vfa hat gesagt, es gibt möglicherweise Unwuchten. Der eine sagt so, der andere sagt so. – Herr Rasch, bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Zu diesem Themenkomplex – das haben Sie vermutlich schon festgestellt – äußern wir uns in unterschiedlichen Verfahren häufiger.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Eigentlich immer, ja.

Herr Dr. Rasch (vfa): Ich denke, dass die Inhalte dieser Stellungnahmen dem G-BA mittlerweile bekannt sein müssten, ohne dass ich hier jetzt ausführlich darauf eingehen muss. Wir bedauern aber, wie gesagt, die immer wiederkehrende fehlende Akzeptanz dieses Endpunkts sowie die Inkonsistenz hinsichtlich der Gründe. Wir verstehen auch nicht, welche Methodik auch zum Beispiel vom IQWiG präferiert würde, damit es zu einer Berücksichtigung dieses Endpunkts käme. Einmal heißt es, Nutzwert ist per se nicht akzeptabel, dann heißt es wiederum, dass es hier um den jeweiligen Tarif geht. Da wäre es schön, irgendeine Art von Klarheit herbeizuführen, wie es mit diesem Endpunkt weitergeht. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Keine Fragen mehr. Dann würde ich den Vorschlag machen, dass jetzt Astra aus seiner Sicht, sofern es gewünscht ist, die wesentlichen Punkte noch einmal zusammenfasst. Wir haben eingangs schon zur Kenntnis genommen, dass Sie zweimal einen beträchtlichen Zusatznutzen sehen und insofern von dem, was das IQWiG in seiner Dossierbewertung vorgeschlagen und uns als Ergebnis für das heutige Stellungnahmeverfahren vorgelegt hat, abweichen. Wer möchte noch kurz zwei, drei Takte sagen? – Frau Dr. Büchner, bitte.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Diese Chance nehme ich natürlich gerne wahr. Ich möchte tatsächlich noch einmal unterstreichen, mittels des TDI/BDI ist Atemnot für uns definitiv ein schwerwiegendes Symptom, worauf auch die Ableitung eines Zusatznutzens basiert. Zur zVT ist sicherlich noch zu sagen, dass man möglicherweise in vier, fünf Jahren eine andere zVT definieren mag. Zum jetzigen Zeitpunkt sehen wir sowohl für Stufe II als auch für Stufe III Formoterol nach wie vor in der Versorgungsrealität als maßgeblichen und wesentlichen Bestandteil der Therapie. Für Stufe IV – da haben Sie sicherlich recht – muss man auch heute schon über andere Vergleichstherapien nachdenken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, herzlichen Dank. Herzlichen Dank allen, die sich an dieser Diskussion beteiligt haben. Wir werden das auszuwerten haben, werden uns auch noch mit der im Stellungnahmeverfahren korrigierten Nachberechnung beschäftigen. Wir müssen prüfen, ob und inwieweit wir das noch in das Verfahren einführen. Wir werden dann auf der Basis sowohl der schriftlichen wie auch des heutigen mündlichen Stellungnahmeverfahrens zu entscheiden haben.

Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 15.57 Uhr