

**Zusammenfassende Dokumentation**  
**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**  
**Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung**  
**Glucocorticoide, inhalativ, nasal, Gruppe 1, in Stufe 2**  
**nach § 35 Abs. 1 SGB V**

Vom 21. Oktober 2010

**Inhaltsverzeichnis**

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>4</b>
<b>1.</b>	<b>Bewertungsgrundlagen .....</b>	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>Bewertungsentscheidung und Umsetzung.....</b>	<b>4</b>
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahme-</b>	
	<b>verfahrens .....</b>	<b>5</b>
<b>1.</b>	<b>Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>6</b>
<b>1.1.</b>	<b>Mündliche Anhörung .....</b>	<b>21</b>
<b>2.</b>	<b>Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen .....</b>	<b>29</b>
<b>3.</b>	<b>Übersicht der Sachverständigen der mündlichen Anhörung.....</b>	<b>29</b>
<b>4.</b>	<b>Auswertung der Stellungnahmen .....</b>	<b>30</b>
<b>4.1</b>	<b>Methodisches Vorgehen bei der Bewertung der Stellungnahmen.....</b>	<b>30</b>
<b>4.2</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen.....</b>	<b>30</b>
<b>4.2.1</b>	<b>Pharmakologische Vergleichbarkeit, chemische Verwandtschaft und</b>	
	<b>pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit.....</b>	<b>30</b>
<b>a)</b>	<b>Pharmakologische Vergleichbarkeit.....</b>	<b>31</b>
<b>b)</b>	<b>Chemische Verwandtschaft.....</b>	<b>32</b>
<b>c)</b>	<b>Pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit.....</b>	<b>33</b>
<b>4.2.2</b>	<b>Therapeutische Verbesserung und Vergleichbarkeit.....</b>	<b>33</b>

4.2.3	Einwände zur Vergleichsgröße.....	50
4.2.4	Einwände im Rahmen der mündlichen Anhörung.....	54
4.3	Fazit.....	59

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen

zusammengefasst werden. Der G-BA ermittelt auch die nach Absatz 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

### **2. Bewertungsentscheidung und Umsetzung**

Die vorgeschlagene Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Glucocorticoide, inhalativ, nasal, Gruppe 1“ in Stufe 2 erfüllt die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 S. 2 Nr. 2 i. V. m. § 35 Abs. 1 S. 3 SGB V.

### C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Es wurde ein schriftliches Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung von Festbetragsgruppen nach § 35 Abs. 2 SGB V (Stufe 2) vom 23. Februar 2010 bis 26. März 2010 eingeleitet. Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist u. a. Sachverständigen der Arzneimittelhersteller vor der Entscheidung des G-BA Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck wurden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet:

Stellungnahmeberechtigte Organisation	Adresse
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1 10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Carl-Mannich-Straße 26 65760 Eschborn
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50 10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. (BAH)	Ubierstraße 73 53173 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e. V. (BAI)	Am Gaenslehen 4-6 83451 Piding
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstraße 148 10117 Berlin
Deutscher Generika Verband e. V.	Saarbrücker Straße 7 10405 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32-34 10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin
Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Gloriastraße 18a CH – 8091 Zürich
Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c 69502 Hemsbach

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 08 08, 10508 Berlin

An die  
Stellungnahmeberechtigten  
Nach § 35 Abs. 2 SGB V



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:  
Dr. Nina Mahnecke  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
030 275836216

Telefax:  
030 275836205

E-Mail:  
festbetragsgruppen@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
NM/Inr (Tranche 2010-02)

Datum:  
23. Februar 2010

## **Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in den Anlagen IX und X zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V Tranche 2010-02**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 9. Februar 2010 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlagen IX und X einzuleiten. Die Anlagen IX und X zum Abschnitt M der AM-RL gemäß § 35 SGB V sollen wie folgt geändert werden:

### **Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX**

- Festbetragsgruppenbildung/-aktualisierung
  - o Glucocorticoide, inhalativ, nasal, Gruppe 1 in Stufe 2 (Aktualisierung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse)
  - o Glucocorticoide, inhalativ, oral, Gruppe 1 in Stufe 2 (Aktualisierung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse)
  - o Antianämika, andere, Gruppe 1 in Stufe 2 (Eingruppierung Wirkstoffe)
  - o Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1 in Stufe 2 (Eingruppierung Darreichungsform)
  - o Ibuprofen, Gruppe 1B in Stufe 1 (Eingruppierung Darreichungsform)

### **Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX und X**

- Festbetragsgruppenbildung
  - o Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1 in Stufe 3 (Neubildung)

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches erfolgt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:  
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·  
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln



Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 35 Abs. 2 SGB V erhalten Sie bis zum

**26. März 2010**

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

– Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den tragenden Gründen bzw. in der zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

– Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Abs. 1 Satz 3, Halbsatz 2 und Abs. 1a, Satz 2 und 3 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb eine beglaubigte Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss „Arzneimittel“  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin  
festbetragsgruppen@g-ba.de**

Bitte formulieren Sie die Betreffzeile Ihrer E-Mail möglichst kurz und prägnant durch Angabe der o. g. Tranchennummer sowie der Wirkstoffgruppe.

Mit freundlichen Grüßen

*i. V. B. Heine*  
i. A. Dr. Nina Mahnecke  
Referentin

## Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.  
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

<i>Muster</i>	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1.	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, Ort/Verlag/Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

### Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Beispiel für Zeitschriftenartikel</i>	1	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 ( S1-140 ) /2000/
<i>Beispiel für Buchkapitel</i>	2	AU:	Druml W
		TI:	Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: <b>Stein J, Jauch KW (Ed)</b> . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38
<i>Beispiel für Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Beispiel für Internetdokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	<a href="http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html">http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html</a>
<i>Beispiel für HTA-Dokument</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC.2000

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

**Anhörungsverfahren zum Thema Festbetragsgruppenbildung**

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

**Festbetragsstufe: 2**

**Wirkstoffgruppe:**

**Glucocorticoide, inhalativ, nasal**

**Wirkstoffe**

Beclometasondipropionat

Beclometasondipropionat, wasserfreies

Budesonid

Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium

Flunisolid

Fluticason furoat

Fluticason propionat

Fluticason 17-propionat

Mometason furoat

Mometason furoat-1-Wasser

Triamcinolon acetonid

**Festbetragsgruppe: 1**

Glucocorticoide zur Anwendung bei Atemwegserkrankungen,  
nasale Darreichungsformen \*

verschreibungspflichtig

Nasenspray, Nasenspray Lösung / Suspension, Nasentropfen

\* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches

**Tabelle: Gewichtung der Einzelwirkstärken**

**Glucocorticoide, inhalativ, nasal**

Festbetragsgruppe: 1      Glucocorticoide zur Anwendung bei Atemswegserkrankungen,  
nasale Darreichungsformen \*  
verschreibungspflichtig  
Nasenspray, Nasenspray Lösung / Suspension, Nasentropfen

Wirkstoff /-base	Einzelwirk- stärke	Verordnungs- anteil in %	Gewichtungs- wert	gewichtete Einzel- wirkstärke
Beclometasondipropionat	50	76,3	77	3850
Beclometasondipropionat	100	23,7	24	2400
Budesonid	50	79,8	80	4000
Budesonid	64	20,2	21	1344
Dexamethasondihydrogenphosphat- Dinatrium	13,5	100	101	1364
Flunisolid	25	100	101	2525
Fluticason furoat	27,5	100	101	2778
Fluticason propionat	50	100	101	5050
Mometason furoat	50	100	101	5050
Triamcinolon acetonid	55	100	101	5555

\* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches

**Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße**

**Glucocorticoide, inhalativ, nasal**

Festbetragsgruppe: 1      Glucocorticoide zur Anwendung bei Atemswegserkrankungen,  
nasale Darreichungsformen \*  
verschreibungspflichtig  
Nasenspray, Nasenspray Lösung / Suspension, Nasentropfen

<b>Wirkstoff /-base</b>	<b>Summe der gewichteten Wirkstärken</b>	<b>Summe der Gewichtungswerte</b>	<b>vorläufige Vergleichsgröße (vVG)= Summe der gewichteten Wirkstärken /Summe der Gewichtungswerte</b>
Beclometasondipropionat	6250	101	61,9
Budesonid	5344	101	52,9
Dexamethasondihydrogenphosphat -Dinatrium	1364	101	13,5
Flunisolid	2525	101	25
Fluticason furoat	2778	101	27,5
Fluticason propionat	5050	101	50
Mometason furoat	5050	101	50
Triamcinolon acetonid	5555	101	55

\* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches

Stufe: 2 Glucocorticoide, inhalativ, nasal

Gruppe: 1 Glucocorticoide zur Anwendung bei Atemwegserkrankungen, nasale Darreichungsformen\*

gemeinsames Anwendungsgebiet: Behandlung allergischer Rhinitis  
singuläres Anwendungsgebiet: kein  
Präparat im singulären Anwendungsgebiet: kein

Wirkstoff	Indikationsbereiche	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (BfarM-Mustertexte)	Applikationsfaktor (APF) (BfarM-Mustertexte)	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (Fachinformation)	Applikationsfaktor (APF) (Fachinformation)
Beclometasondipropionat	saisonale allergische Rhinitis Vorbeugung	kein Mustertext vorhanden		2,4	2
	saisonale allergische Rhinitis Behandlung	kein Mustertext vorhanden		2,4	
	Behandlung ganzjähriger allergischer Rhinitis	kein Mustertext vorhanden		2,4	
	Nasenpolypen	kein Mustertext vorhanden		2,4	
Budesonid	saisonale allergische Rhinitis Vorbeugung	kein Mustertext vorhanden		1,2 oder 2	1
	saisonale allergische Rhinitis Behandlung	kein Mustertext vorhanden		1,2 oder 2	
	Behandlung ganzjähriger allergischer Rhinitis	kein Mustertext vorhanden		1,2 oder 2	
	Nasenpolypen	kein Mustertext vorhanden		1,2 oder 2	
	Vasomotorische Rhinitis	kein Mustertext vorhanden		1,2	
Dexamethason-dihydrogenphosphat-Dinatrium	saisonale allergische Rhinitis Behandlung	kein Mustertext vorhanden		3,4	3
	Behandlung ganzjähriger allergischer Rhinitis	kein Mustertext vorhanden		3,4	
	Akute unspezifische Entzündungen der Nasenschleimhaut	kein Mustertext vorhanden		3,4	
	nicht-infektiöse Entzündungen der Nebenhöhlen (Sinusitis)	kein Mustertext vorhanden		3,4	
Flunisolid	saisonale allergische Rhinitis Behandlung	kein Mustertext vorhanden		2,3	2
	Behandlung ganzjähriger allergischer Rhinitis	kein Mustertext vorhanden		2,3	
Fluticason furoat	saisonale allergische Rhinitis Behandlung	kein Mustertext vorhanden		1	1
	Behandlung ganzjähriger allergischer Rhinitis	kein Mustertext vorhanden		1	
Fluticason propionat	saisonale allergische Rhinitis Vorbeugung	kein Mustertext vorhanden		1,2	1
	saisonale allergische Rhinitis Behandlung	kein Mustertext vorhanden		1,2	
	Behandlung ganzjähriger allergischer Rhinitis	kein Mustertext vorhanden		1,2	
Mometason furoat	saisonale allergische Rhinitis Vorbeugung	kein Mustertext vorhanden		1	1
	saisonale allergische Rhinitis Behandlung	kein Mustertext vorhanden		1	
	Behandlung ganzjähriger allergischer Rhinitis	kein Mustertext vorhanden		1	
	Nasenpolypen	kein Mustertext vorhanden		1	
Triamcinolon acetonid	saisonale allergische Rhinitis Behandlung	kein Mustertext vorhanden		1	1
	Behandlung ganzjähriger allergischer Rhinitis	kein Mustertext vorhanden		1	

\* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches Preis- und Produktstand 01.01.2010 / Verordnungen: 2008

**Tabelle: Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße**

**Glucocorticoide, inhalativ, nasal**

Festbetragsgruppe: 1

Glucocorticoide zur Anwendung bei Atemswegserkrankungen,  
nasale Darreichungsformen \*

verschreibungspflichtig

Nasenspray, Nasenspray Lösung / Suspension, Nasentropfen

<b>Wirkstoff /-base</b>	<b>vorläufige Vergleichsgröße (vVG)</b>	<b>APF</b>	<b>Vergleichsgröße (VG) = vVG x APF</b>
Beclometasondipropionat	61,9	2	123,8
Budesonid	52,9	1	52,9
Dexamethasondihydrogenphosphat- Dinatrium	13,5	3	40,5
Flunisolid	25	2	50
Fluticason furoat	27,5	1	27,5
Fluticason propionat	50	1	50
Mometason furoat	50	1	50
Triamcinolon acetonid	55	1	55

APF = Applikationsfaktor

\* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA  
in der Fassung von 18.12.2008, geändert am 19.03.2009

**Festbetragsstufe: 2**

**Wirkstoffgruppe:**

**Glucocorticoide, inhalativ, nasal**

**Wirkstoffe**

**Vergleichsgröße**

Beclometasondipropionat Beclometasondipropionat, wasserfreies	123,8
Budesonid	52,9
Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium	40,5
Flunisolid	50
Fluticason furoat	27,5
Fluticason propionat Fluticason 17-propionat	50
Mometason furoat Mometason furoat-1-Wasser	50
Triamcinolon acetonid	55

**Festbetragsgruppe: 1**

Glucocorticoide zur Anwendung bei Atemwegserkrankungen,  
nasale Darreichungsformen \*

verschreibungspflichtig

Nasenspray, Nasenspray Lösung / Suspension, Nasentropfen

\* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches

Stufe: 2                    Glucocorticoide, inhalativ, nasal

Gruppe: 1                    Glucocorticoide zur Anwendung bei Atemwegserkrankungen, nasale Darreichungsformen\*

gemeinsames Anwendungsgebiet:                    Behandlung allergischer Rhinitis  
singuläres Anwendungsgebiet:                    kein  
Präparat im singulären Anwendungsgebiet:                    kein

Wirkstoff	saisonale allergische Rhinitis		Behandlung ganzjähriger allergischer Rhinitis	Nasenpolypen	vasomotorische Rhinitis	akute unspezifische Entzündungen der Nasenschleimhaut	nicht-infektiöse Entzündungen der Nebenhöhlen (Sinusitis)
	Vorbeugung	Behandlung					
Beclometasondipropionat	x	x	x	x			
Budesonid	x	x	x	x	x		
Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium		x	x			x	x
Flunisolid		x	x				
Fluticason furoat		x	x				
Fluticason propionat	x	x	x				
Mometason furoat	x	x	x	x			
Triamcinolon acetonid		x	x				

\* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches Preis- und Produktstand 01.01.2010 / Verordnungen: 2008

Preisübersicht zum Wirkstoff Glucocorticoide, inhalativ, nasal, Gruppe 1  
 Verordnungen (in Tsd.): 2490,6 (Basis 2008)  
 Umsatz (in Mio. EURO): 53,1

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße				0,3 NSPL		0,4 NSPS		0,5 NSPL		0,8 NSPS		0,8 NSPS1
	Vo in Tsd	%isol.	%kum.	110	200	200	400	200	400	80	250	80
Präparat												
BELOMETPR ACA GSK (BCPR)	8,00	0,32	100,00			16,53						
BELOMETPR CHIESI (BCPR)	82,20	3,30	99,68			19,54	27,19					
BELOMETPR CT (BCPR)	18,40	0,74	96,38			15,74	19,79			15,70		
BELOMETPR DERMA (BCPR)	11,30	0,45	95,64							15,14		
BELOMETPR EMRA GSK (BCPR)	9,60	0,39	95,19			16,61						
BELOMETPR EURIM GSK (BCPR)	2,30	0,09	94,80			16,60						
BELOMETPR GRUENEWALD GSK (BCPR)	0,20	0,01	94,71			16,58						
BELOMETPR KOHL GSK (BCPR)	11,80	0,47	94,70			16,60						
BELOMETPR OPTI GSK (BCPR)	0,20	0,01	94,23			16,56						
BELOMETPR ORION (BCPR)	29,50	1,18	94,22			19,54	27,19			18,80	33,12	
BELOMETPR RATIO (BCPR)	70,70	2,84	93,03			15,77	19,80			15,70		15,70
BELOMETPR WESTEN GSK (BCPR)	6,40	0,26	90,20			16,59						
BUDES ACIS (BDSD)	8,90	0,36	89,94									
BUDES ASTRA (BDSD)	57,10	2,29	89,58									
BUDES DERMA (BDSD)	14,10	0,57	87,29									
BUDES EMRA ASTRA (BDSD)	0,60	0,02	86,72									
BUDES EURIM ASTRA (BDSD)	1,90	0,08	86,70									
BUDES HEXAL (BDSD)	204,00	8,19	86,62									
BUDES KOHL ASTRA (BDSD)	9,10	0,37	78,43									
BUDES LINDO (BDSD)	44,80	1,80	78,07									
DEXAMET MANN (DMSP)	14,40	0,58	76,27		18,16							
DEXAMET WINZER (DMSP)	7,30	0,29	75,69	15,47								
FLUNISO DERMA (FNSD)	215,80	8,66	75,40					20,85	29,50			
FLUNISO EURIM (FNSD)		0,00	66,73					20,22	28,62			
FLUTICAFU ACA GSK (FLFU)		0,00	66,73									
FLUTICAFU EMRA GSK (FLFU)		0,00	66,73									
FLUTICAFU EURIM GSK (FLFU)	0,40	0,02	66,73									
FLUTICAFU GERKE GSK (FLFU)		0,00	66,71									
FLUTICAFU GSK (FLFU)	32,80	1,32	66,71									
FLUTICAFU KOHL GSK (FLFU)	0,60	0,02	65,40									
FLUTICAFU WESTEN GSK (FLFU)	0,50	0,02	65,37									
FLUTICAPR GSK (FLCN)	49,90	2,00	65,35									
FLUTICAPR TEVA (FLCN)	48,80	1,96	63,35									
MOMETA EMRA ESSEX (MOFU)	59,90	2,41	61,39									

Quelle:  
 GKV-Spitzenverband  
 Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.01.2010

Preisübersicht zum Wirkstoff Glucocorticoide, inhalativ, nasal, Gruppe 1  
 Verordnungen (in Tsd.): 2490,6 (Basis 2008)  
 Umsatz (in Mio. EURO): 53,1

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße				0,3 NSPL		0,4 NSPS		0,5 NSPL		0,8 NSPS		0,8 NSPS1	
				110	200	200	400	200	400	80	250	80	
Präparat		Vo in Tsd	%isol.	%kum.									
MOMETA ESSEX (MOFU)		1044,70	41,95	58,99									
MOMETA EURIM ESSEX (MOFU)		13,70	0,55	17,04									
MOMETA GERKE ESSEX (MOFU)		0,40	0,02	16,49									
MOMETA KOHL ESSEX (MOFU)		108,40	4,35	16,47									
MOMETA WESTEN ESSEX (MOFU)		10,70	0,43	12,12									
TRIAMCINO ALCON (TCL1)		267,10	10,72	11,69									
TRIAMCINO KOHL SANOFI (TCL1)		7,70	0,31	0,97									
TRIAMCINO SANOFI (TCL1)		16,40	0,66	0,66									
Summen (Vo in Tsd.)		2490,60			7,30	14,40	152,00	39,10	185,30	30,50	55,10	4,40	0,00
Anteilswerte (%)					0,29	0,58	6,10	1,57	7,44	1,22	2,21	0,18	0,00

Quelle:  
 GKV-Spitzenverband  
 Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.01.2010

Preisübersicht zum Wirkstoff Glucocorticoide, inhalativ, nasal, Gruppe 1  
 Verordnungen (in Tsd.): 2490,6 (Basis 2008)  
 Umsatz (in Mio. EURO): 53,1

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße				0,9 NSPS		1,0 NSPS				1,2 NSPS		1,2 NSPS1
	Vo in Tsd	%isol.	%kum.	200	400	30	60	120	140	120	240	120
Präparat												
BECLOMETPR ACA GSK (BCPR)	8,00	0,32	100,00									
BECLOMETPR CHIESI (BCPR)	82,20	3,30	99,68									
BECLOMETPR CT (BCPR)	18,40	0,74	96,38									
BECLOMETPR DERMA (BCPR)	11,30	0,45	95,64									
BECLOMETPR EMRA GSK (BCPR)	9,60	0,39	95,19									
BECLOMETPR EURIM GSK (BCPR)	2,30	0,09	94,80									
BECLOMETPR GRUENEWALD GSK (BCPR)	0,20	0,01	94,71									
BECLOMETPR KOHL GSK (BCPR)	11,80	0,47	94,70									
BECLOMETPR OPTI GSK (BCPR)	0,20	0,01	94,23									
BECLOMETPR ORION (BCPR)	29,50	1,18	94,22									
BECLOMETPR RATIO (BCPR)	70,70	2,84	93,03									
BECLOMETPR WESTEN GSK (BCPR)	6,40	0,26	90,20									
BUDES ACIS (BDSO)	8,90	0,36	89,94	19,91								
BUDES ASTRA (BDSO)	57,10	2,29	89,58							26,19		
BUDES DERMA (BDSO)	14,10	0,57	87,29	21,61								
BUDES EMRA ASTRA (BDSO)	0,60	0,02	86,72							23,56		
BUDES EURIM ASTRA (BDSO)	1,90	0,08	86,70							25,14		
BUDES HEXAL (BDSO)	204,00	8,19	86,62	19,91	28,07					21,99	33,99	25,14
BUDES KOHL ASTRA (BDSO)	9,10	0,37	78,43							23,56		
BUDES LINDO (BDSO)	44,80	1,80	78,07	19,91	28,07							
DEXAMET MANN (DMSP)	14,40	0,58	76,27									
DEXAMET WINZER (DMSP)	7,30	0,29	75,69									
FLUNISO DERMA (FNSD)	215,80	8,66	75,40									
FLUNISO EURIM (FNSD)		0,00	66,73									
FLUTICAFU ACA GSK (FLFU)		0,00	66,73					27,86				
FLUTICAFU EMRA GSK (FLFU)		0,00	66,73					28,86				
FLUTICAFU EURIM GSK (FLFU)	0,40	0,02	66,73					28,86				
FLUTICAFU GERKE GSK (FLFU)		0,00	66,71					28,83				
FLUTICAFU GSK (FLFU)	32,80	1,32	66,71					29,75				
FLUTICAFU KOHL GSK (FLFU)	0,60	0,02	65,40					27,95				
FLUTICAFU WESTEN GSK (FLFU)	0,50	0,02	65,37					28,83				
FLUTICAPR GSK (FLCN)	49,90	2,00	65,35					23,98				
FLUTICAPR TEVA (FLCN)	48,80	1,96	63,35					18,24				
MOMETA EMRA ESSEX (MOFU)	59,90	2,41	61,39						25,00			

Quelle:  
 GKV-Spitzenverband  
 Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.01.2010

Preisübersicht zum Wirkstoff Glucocorticoide, inhalativ, nasal, Gruppe 1  
 Verordnungen (in Tsd.): 2490,6 (Basis 2008)  
 Umsatz (in Mio. EURO): 53,1

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße	Präparat				0,9 NSPS		1,0 NSPS				1,2 NSPS		1,2 NSPS1
		Vo in Tsd	%isol.	%kum.	200	400	30	60	120	140	120	240	120
MOMETA ESSEX (MOFU)		1044,70	41,95	58,99				17,73		25,93			
MOMETA EURIM ESSEX (MOFU)		13,70	0,55	17,04						25,00			
MOMETA GERKE ESSEX (MOFU)		0,40	0,02	16,49						25,03			
MOMETA KOHL ESSEX (MOFU)		108,40	4,35	16,47						25,03			
MOMETA WESTEN ESSEX (MOFU)		10,70	0,43	12,12						24,99			
TRIAMCINO ALCON (TCL1)		267,10	10,72	11,69			15,21		23,98				
TRIAMCINO KOHL SANOFI (TCL1)		7,70	0,31	0,97					23,60				
TRIAMCINO SANOFI (TCL1)		16,40	0,66	0,66					23,98				
<b>Summen (Vo in Tsd.)</b>		<b>2490,60</b>			<b>231,50</b>	<b>40,20</b>	<b>110,60</b>	<b>642,30</b>	<b>313,60</b>	<b>595,50</b>	<b>67,60</b>	<b>0,00</b>	<b>1,20</b>
<b>Anteilswerte (%)</b>					<b>9,29</b>	<b>1,61</b>	<b>4,44</b>	<b>25,79</b>	<b>12,59</b>	<b>23,91</b>	<b>2,71</b>	<b>0,00</b>	<b>0,05</b>

Quelle:  
 GKV-Spitzenverband  
 Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.01.2010

## 1.1. Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

**Besuchsadresse:**  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

**Ansprechpartner/in:**  
Dr. Nina Mahnecke  
Abteilung Arzneimittel

**Telefon:**  
030 275838216

**Telefax:**  
030 275838205

**E-Mail:**  
festbetragsgruppen@g-ba.de

**Internet:**  
www.g-ba.de

**Unser Zeichen:**  
NM/nr (Tranche 2010-02)

**Datum:**  
10. August 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 08 06, 10506 Berlin

An die  
Stellungnahmeberechtigten  
nach § 35 Abs. 2 SGB V

### **Mündliche Sachverständigen-Anhörung gemäß § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V zur Änderung von Festbetragsgruppen**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat in seiner Sitzung am 10. August 2010 beschlossen, zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IX bezüglich der folgenden Festbetragsgruppe der Stufe 2

- Glucocorticoide, inhalativ, nasal, Gruppe 1  
(Aktualisierung der Gruppe aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse und Ein-  
gruppierung des Wirkstoffs Fluticasonfuroat)

die nach § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V vorgesehene mündliche Anhörung durchzuführen.

Danach sind vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Festbetragsgruppenbildung die Sachverständigen nach § 35 Abs. 2 SGB V, d. h. die Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker, auch mündlich anzuhören.

Die Anhörung findet statt

**am 7. September 2010  
von 11:00 bis 11:30 Uhr  
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit ein. An der Anhörung können max. 2 Sachverständige der nach § 35 Abs. 2 SGB V Anhörungsberechtigten teilnehmen. Bitte geben Sie auf der beigefügten Teilnahmeerklärung bis zum 26. August 2010 per Fax oder per Post an, welche Sachverständigen an der Anhörung teilnehmen werden. Eine nicht oder verspätet

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:  
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin - GKV Spitzenverband, Berlin -  
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin - Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

abgegebene Teilnahmeerklärung verpflichtet den Unterausschuss „Arzneimittel“ nicht zur Anhörung.

In der Anhörung am 7. September 2010 haben Sie die Gelegenheit, zu medizinischen und pharmakologischen Gesichtspunkten mündlich Stellung zu nehmen, die aus Ihrer Sicht für die Feststellung einer therapeutischen Verbesserung **zu Ihrem o. g. einzugruppierenden patentgeschützten Wirkstoff** gemäß § 35 Abs. 1b SGB V relevant sind. Die Ermittlung der Vergleichsgröße ist nicht Gegenstand der mündlichen Anhörung.

Dieses mündliche Statement ersetzt nicht die nach § 35 Abs. 2 SGB V abzugebende Stellungnahme. Sie können deswegen auch davon ausgehen, dass die im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens nach § 35 Abs. 2 SGB V eingereichten Stellungnahmen den Mitgliedern des Unterausschusses „Arzneimittel“ bereits bekannt sind und bei der Entscheidung berücksichtigt werden. Sie sollten daher die mündliche Anhörung nutzen, in erster Linie zu solchen Gesichtspunkten der Festbetragsgruppenbildung vorzutragen, z. B. neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens (Stellungnahmefrist 26. März 2010) ergeben haben.

Wir möchten Sie bitten, uns im Vorfeld der Anhörung eine schriftliche Zusammenfassung Ihres Statements zur Verfügung zu stellen. Dies kann sowohl per E-Mail ([festbetragsgruppen@g-ba.de](mailto:festbetragsgruppen@g-ba.de)) als auch per Fax (030 275838205) geschehen. Bitte richten Sie Ihr Statement an die Abteilung Arzneimittel, zu Händen Frau Dr. Mahnecke.

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigefügt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Dr. Nina Mahnecke  
Referentin

**Rückantwort bis spätestens 26. August 2010**  
(Eine nicht oder verspätet abgegebene Teilnahmeerklärung verpflichtet den Unterausschuss nicht zur Anhörung.)



Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

## Teilnahmeerklärung

**Ihr Ansprechpartner:**  
Dr. Nina Mahnecke

Telefon: 030 275 838 216  
Telefax: 030 275 838 205  
E-Mail: festbetragsgruppen@g-ba.de  
Datum: 10. August 2010

**Mündliche Anhörung gemäß § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V zur Änderung von Festbetragsgruppen, hier:**

- **Glucocorticoide, inhalativ, nasal, Gruppe 1, Stufe 2**  
(Aktualisierung der Gruppe aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse und Eingruppierung des Wirkstoffs Fluticasonfuroat)

am 7. September 2010 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss.

**Als Sachverständige zur Teilnahme an der mündlichen Anhörung benennen wir:**

\_\_\_\_\_  
Name in Blockschrift

\_\_\_\_\_  
Institution

\_\_\_\_\_  
Name in Blockschrift

\_\_\_\_\_  
Institution

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

\_\_\_\_\_  
Name in Blockschrift

\_\_\_\_\_  
Institution/Stempel



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **Mündliche Sachverständigenanhörung**

nach § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V zur Änderung  
von Festbetragsgruppen der Stufe 2

### **hier: Glucocorticoide, inhalativ, nasal, Gruppe 1**

(Aktualisierung der Gruppe aufgrund neuer  
wissenschaftlicher Erkenntnisse und Eingruppierung  
des Wirkstoffs Fluticasonfuroat)

Sitzung im Hause  
des Gemeinsamen Bundesausschusses  
in Berlin  
am 7. September 2010  
von 11.16 Uhr bis 11.34 Uhr

**– Stenografisches Wortprotokoll –**

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline**:

Sachverständige: a) Frau Dr. Cordula Hagedorn  
b) Herr Klaus Brinkmann

Beginn der Anhörung zu TOP 5.1: 11.16 Uhr

(Frau Dr. Cordula Hagedorn und Herr Klaus Brinkmann betreten den Raum)

**Herr Müller (kommissarischer Vorsitzender):**

Guten Morgen! Ich begrüße Sie im Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses. Mein Name ist Thomas Müller. Ich bin der Geschäftsführer des Unterausschusses und vertrete heute den Vorsitzenden Herrn Dr. Hess.

Ich möchte Sie beide zunächst bitten, sich kurz vorzustellen.

**Frau Dr. Hagedorn (GlaxoSmithKline):**

Guten Morgen, meine sehr verehrten Damen und Herren! Mein Name ist Dr. Cordula Hagedorn. Ich bin seit Oktober 2008 als Medical Advisor für die Firma GlaxoSmithKline in München tätig. Von meiner Ausbildung her bin ich Internistin und Pneumologin.

**Herr Müller (kommissarischer Vorsitzender):**

Vielen Dank.

**Herr Brinkmann (GlaxoSmithKline):**

Mein Name ist Klaus Brinkmann. Ich bin Regionalmanager Healthcare Relations bei GlaxoSmithKline. Ich freue mich, hier sein zu dürfen.

**Herr Müller (kommissarischer Vorsitzender):**

Vielen Dank. – Thema ist heute die Aktualisierung der Festbetragsgruppe Glucocorticoide, inhalativ, nasal. Sie haben dazu eine schriftliche Stellungnahme abgegeben, die der Unterausschuss auch bewertet. Zusätzlich haben Sie sich heute zu einer mündlichen Anhörung angemeldet, um Ihren Wirkstoff betreffend ergänzendes Erkenntnismaterial zur Frage der therapeutischen Verbesserung vorzulegen. Gibt es dazu vorab Fragen vonseiten des Unterausschusses? – Das ist nicht der Fall. Dann möchte ich Sie bitten, mit Ihrer Stellungnahme zu beginnen.

**Frau Dr. Hagedorn (GlaxoSmithKline):**

Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Sehr geehrte Damen und Herren, ich möchte in meiner mündlichen Stellungnahme herausstellen, warum nach unserer Auffassung das intranasale Glucocorticoid Fluticasonfuroat eine therapeutische Verbesserung darstellt. Außerdem möchte ich erörtern, welche Daten uns zusätzlich als Beleg des therapeutischen Zusatznutzens vorliegen, die über die in unserer schriftlichen Stellungnahme angeführten Daten hinausgehen.

In unserer schriftlichen Stellungnahme haben wir dargestellt, dass Fluticasonfuroat als das potenteste intranasale Glucocorticoid anzusehen ist. Es zeich-

net sich unter anderem durch eine sehr niedrige Bioverfügbarkeit aus. Weiterhin stellten wir in unserer schriftlichen Stellungnahme dar, dass die allergische Rhinitis eine für Patienten belastende Erkrankung ist. Insbesondere betonten wir, dass bei 70 Prozent der betroffenen Patienten mit allergischer Rhinitis auch Augensymptome vorhanden sind, die für die Patienten einen besonderen Leidensdruck darstellen.

Durch die im August 2010 veröffentlichte Reviewarbeit von Bielory „Allergic Conjunctivitis and the Impact of Allergic Rhinitis“, in der die Belastung durch die allergische Rhinokonjunktivitis betont wird, wurden die von uns bisher eingereichten Daten weiter unterstützt. Im Unterschied zu anderen intranasalen Steroiden zeigen alle verfügbaren Daten, die zu Fluticasonfuroat vorliegen, eine konsistente und statistisch signifikante Reduktion der Augen- und Nasensymptome. Hierzu möchte ich nur noch einmal auf die Ihnen bereits bekannten Reviewarbeiten von Keith und Scadding aus den Jahren 2008 und 2009 hinweisen.

Zusätzliche Evidenz liefert eine weitere Reviewarbeit, die erst Ende der vergangenen Woche, nämlich am Freitag, online verfügbar war. Es handelt sich um die Übersichtsarbeit von Anolik im *Journal of Asthma and Allergy* mit dem Titel „Fluticasone furoate nasal spray: Profile of an enhanced-affinity corticosteroid in treatment of seasonal allergic rhinitis“. Diese fasst sämtliche vorhandenen Daten – dabei handelte es sich um zehn randomisierte, placebokontrollierte klinische Studien – zusammen und stellt heraus, dass sämtliche dieser vorhandenen Studien eine Evidenz, also eine statistische Signifikanz aufweisen. Diese Arbeit habe ich Ihnen als Ausdruck mitgebracht und kann sie Ihnen als Handout gerne zur Verfügung stellen. Diese gerade von mir erwähnte Arbeit kommt zu dem Schluss, dass Fluticasonfuroat für den Patienten einen bedeutsamen Vorteil mit sich bringt.

In Ergänzung der schriftlichen Stellungnahme möchte ich ganz bewusst auch noch auf Daten hinweisen – Sie haben es in meiner kurzen Zusammenfassung bereits gesehen –, die nicht komplett neu sind, die aber in den bisher eingereichten schriftlichen Stellungnahmen nicht zum Tragen kamen. Es handelt sich hierbei um Daten zur perennialen allergischen Rhinitis, also zur ganzjährigen Form. In unseren ausschließlich randomisierten, placebokontrollierten Studien, die als primären Endpunkt okuläre Symptome abgefragt haben, konnte gezeigt werden, dass auch für diese Form der allergischen Rhinitis statistische Signifikanz vorhanden ist.

Abschließend möchte ich eine groß angelegte europäische Studie mit 540 Patienten erwähnen, die im

Juni dieses Jahres auf dem Europäischen Kongress für Allergie und Immunologie präsentiert worden ist, auch wenn die Daten dieser Arbeit bisher nur als Poster zur Verfügung stehen. Primärer Endpunkt dieser Studie war die Reduktion von symptombelasteten Tagen von Patienten mit allergischer Rhinitis sowie, als sekundärer Endpunkt, die Gewinnung von Daten zur Verbesserung der Lebensqualität. Im Vergleich zu zwei weiteren bekannten intranasalen Steroiden, nämlich Fluticasonpropionat und Mometasonfuroat, konnte hier ebenfalls statistische Signifikanz für die Endpunkte „symptomfreie Tage“ und „Verbesserung der Lebensqualität“ dargestellt werden.

Ich komme somit zu meiner Zusammenfassung: Fluticasonfuroat ermöglicht nach unserer Auffassung zuverlässig und mit einem sehr hohen Sicherheitsprofil, sowohl die Augen- wie auch die Nasensymptome der allergischen Rhinitis zu behandeln. Augensymptome treten häufig auf – ich sagte es schon –: circa 70 Prozent der Patienten mit allergischer Rhinitis leiden darunter und stellen für diese einen besonderen Leidenspunkt dar. Fluticasonfuroat ermöglicht, mit einem einzigen Präparat beide großen Symptomkomplexe zu behandeln und Ko-Medikationen, die häufig zur Linderung der Augensymptome parallel eingesetzt werden müssen, zu verhindern.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Müller (kommissarischer Vorsitzender):**

Vielen Dank, Frau Dr. Hagedorn.

Herr Brinkmann, möchten Sie noch ergänzen?

**Herr Brinkmann (GlaxoSmithKline):**

Nein, im Augenblick nicht.

**Herr Müller (kommissarischer Vorsitzender):**

Gut, vielen Dank. – Gibt es Fragen vonseiten des Unterausschusses? – Frau Dr. Grell.

**Frau Dr. Grell:**

Besteht eine Zulassung für Ihr Produkt für die allergische Konjunktivitis?

**Frau Dr. Hagedorn (GlaxoSmithKline):**

Man sollte eigentlich die ganze Erkrankung als allergische Rhinokonjunktivitis definieren, weil in der Regel sowohl Augen- wie Nasensymptome zum Krankheitsbild hinzugehören. Auch ich habe das in meinem Vortrag nicht immer ganz korrekt in dieser Weise bezeichnet. Wir haben die Zulassung für den Gesamtkomplex der Erkrankung. In der Fachinformation sind entsprechende Hinweise enthalten, dass evidente Daten zur Behandlung der Augensymptome vorliegen.

**Herr Müller (kommissarischer Vorsitzender):**

Weitere Fragen? – Herr Kaesbach.

**Herr Kaesbach:**

Worauf Sie abheben, Frau Dr. Hagedorn, findet sich in Ihrer Fachinformation unter pharmakodynamischen Eigenschaften, aber nicht im Bereich der Zulassung.

**Frau Dr. Hagedorn (GlaxoSmithKline):**

Vielleicht habe ich das unklar dargestellt: Das Krankheitsbild „allergische Rhinitis“ sollte nach Definition der deutschen wie der europäischen Fachgesellschaften korrekterweise eigentlich „Rhinokonjunktivitis“ heißen, da definitionsgemäß sowohl Nasen- wie Augensymptome in der Regel zum Krankheitsbild dazugehören.

Da unsere Zulassung letztlich die Rhinitis betrifft – Sie stellen das völlig zu Recht heraus –, heißt das indirekt, dass auch die Konjunktivitis damit gemeint ist.

**Herr Müller (kommissarischer Vorsitzender):**

Frau Dr. Grell.

**Frau Dr. Grell:**

Dann müsste das auch andersherum gelten, also Präparate, die nur für die allergische Konjunktivitis zugelassen sind, müssten dann auch auf die allergische Rhinitis wirken. Wir haben ja eine Vielzahl von Produkten, die ausschließlich für die allergische Konjunktivitis zugelassen sind.

**Frau Dr. Hagedorn (GlaxoSmithKline):**

Das ist ein berechtigter Einwand. Umgekehrt darf man das sicher so nicht behaupten. Dem kann ich nur zustimmen.

**Herr Müller (kommissarischer Vorsitzender):**

Gibt es weitere Fragen? – Frau Dr. Grell.

**Frau Dr. Grell:**

Sie schildern, dass das Präparat auf die Rhinitis und auf die Konjunktivitis Wirkung zeigt. Das kann ja eigentlich nur über eine systemische Wirkung geschehen. Oder ist das falsch?

**Frau Dr. Hagedorn (GlaxoSmithKline):**

Wir haben, wie ich sagte, bewiesen, dass das Präparat eine extrem niedrige systemische Bioverfügbarkeit hat. Wir haben gute Beweise dafür – gut herausgestellt auch in der Arbeit von Keith und Scadding; Nr. 18 in der Literaturliste unserer schriftlichen Stellungnahme –, dass es sich letztlich um eine lokale Hemmung handelt, wir also von einer lokalen Wirkung von der Nasenschleimhaut auf die Augen ausgehen können.

**Herr Müller (kommissarischer Vorsitzender):**

Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Im Moment nicht.

Dann habe ich noch eine Frage: Taucht die Studie, von der Sie gesprochen haben, in Ihrer schriftlichen Stellungnahme auf?

**Frau Dr. Hagedorn (GlaxoSmithKline):**

Die letzte Reviewarbeit von Anolik, die ich erwähnt habe, ist tatsächlich noch nicht enthalten. Sie ist leider erst am Freitagabend verfügbar geworden. Die Veröffentlichung hat sich leider mit der Abgabe unserer Stellungnahme überschritten.

**Herr Müller (kommissarischer Vorsitzender):**

Gut. – Die Literaturstelle können wir aber Ihrem schriftlichen Statement entnehmen, das Sie für die heutige Anhörung eingereicht haben?

**Frau Dr. Hagedorn (GlaxoSmithKline):**

Darin ist sie auch noch nicht enthalten.

**Herr Müller (kommissarischer Vorsitzender):**

Auch noch nicht. Dann würden wir Sie bitten, dass Sie diese der Geschäftsstelle im Anschluss übergeben.

**Frau Dr. Hagedorn (GlaxoSmithKline):**

Es ist natürlich nicht ganz optimal, dass diese noch nicht enthalten ist. Aber wie es manchmal so ist: Die Dinge überschneiden sich. Zehn Ausdrucke habe ich mitgebracht. Jedem, der möchte, kann ich sie gleich aushändigen. Ansonsten teile ich die genauen Angaben der Geschäftsstelle unmittelbar mit.

**Herr Müller (kommissarischer Vorsitzender):**

Gibt es noch weitere Fragen? – Herr Kaesbach.

**Herr Kaesbach:**

Sie haben also die eben zitierte Studie von Herrn Anolik noch nicht in Ihren Unterlagen erwähnt. Können Sie noch einmal sagen, was in dieser Studie herausgestellt worden ist?

**Frau Dr. Hagedorn (GlaxoSmithKline):**

In ihr wurde das bekräftigt, was auch in den anderen beiden Reviewarbeiten, die bereits erwähnt wurden, herausgestellt wurde, nämlich dass für Fluticasonfurat in allen vorhandenen Studien – dort sind in einer tabellarischen Aufstellung auch unsere zehn ausschließlich randomisierten, placebokontrollierten Studien erwähnt – mit entsprechender Evidenz eine konsistente Reduktion sowohl der Nasen- wie der Augensymptome bewiesen werden konnte.

**Herr Kaesbach:**

Diese Studie ist also placebokontrolliert, während die im Juni 2010 als Poster vorgestellte Studie auch einen Vergleich mit anderen Glucocorticoiden beinhaltet.

**Frau Dr. Hagedorn (GlaxoSmithKline):**

Ganz genau.

**Herr Müller (kommissarischer Vorsitzender):**

Frau Dr. Faber.

**Frau Dr. Faber:**

Noch einmal zur zugelassenen Indikation: Die Fachinformation weist hierzu allergische Rhinitis aus. Da steht nichts von allergischer Rhinokonjunktivitis, von der Sie eben sprachen.

**Frau Dr. Hagedorn (GlaxoSmithKline):**

Ich kann gut nachvollziehen, dass das verwirrend ist. Es ist so, dass das Krankheitsbild nach Auffassung von Allergologen und HNO-Ärzten korrekterweise eigentlich allergische Rhinokonjunktivitis genannt werden sollte, weil ein sehr hoher Prozentsatz der Patienten zusätzlich zu ihren Rhinitissymptomen auch Augensymptome haben. Insofern entspricht die Bezeichnung, die gewählt wurde, nicht ganz dem, was letztlich das Leidenbild des Patienten und das Leidenbild der Gesamterkrankung ausmacht.

**Herr Müller (kommissarischer Vorsitzender):**

Vielen Dank. Gibt es weitere Fragen? – KBV? Patientenvertreter? DKG? – Frau Eckhardt.

**Frau Eckhardt:**

Ist die bisher als Poster veröffentlichte Studie schon in die Stellungnahmen mit eingegangen, oder war die auch ganz neu? Und wann wird sie als Vollpublikation verfügbar sein?

**Frau Dr. Hagedorn (GlaxoSmithKline):**

Diese finden Sie schon als letzte Literaturstelle in unserer kurzen schriftlichen Zusammenfassung zur mündlichen Anhörung heute. Sie ist im Juni auf dem Europäischen Kongress für Allergologie und Immunologie präsentiert worden. Ich erwarte die Vollpublikation allerdings frühestens Ende dieses Jahres.

**Herr Müller (kommissarischer Vorsitzender):**

Möchten Sie, bevor ich die Anhörung beende, uns abschließend noch etwas mitteilen?

**Frau Dr. Hagedorn (GlaxoSmithKline):**

Nein, vielen Dank.

**Herr Müller (kommissarischer Vorsitzender):**

Dann beschließe ich die Anhörung und bitte darum, die Anwesenheitsliste speziell für die Anhörung weiterzuleiten.

Der Unterausschuss wird Ihre Argumente beraten und in das Verfahren miteinbeziehen.

Ich danke Ihnen für Ihre Stellungnahmen. Auf Wiedersehen!

(Schluss der Anhörung zu TOP 5.1: 11.34 Uhr)

## 2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

<b>Stellungnahmeberechtigte Organisationen</b>	<b>Datum des Posteingangs</b>
AstraZeneca GmbH	26.03.2010 (vorab per E-Mail 26.03.2010)
Essex Pharma GmbH	19.03.2010 (vorab per E-Mail 16.03.2010)
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	30.03.2010 (vorab per E-Mail 25.03.2010) 08.04.2010 (vorab per E-Mail 01.04.2010) 11.05.2010

<b>Nicht-stellungnahmeberechtigte Organisationen</b>	<b>Datum des Posteingangs</b>
Es sind keine Stellungnahmen Nicht-Stellungnahmeberechtigter eingegangen.	entfällt

## 3. Übersicht der Sachverständigen der mündlichen Anhörung

<b>Stellungnahmeberechtigte Organisation</b>	<b>Datum des Faxeingangs</b>
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	per E-Mail 26.08.2010

<b>Nicht-stellungnahmeberechtigte Organisation</b>	<b>Datum des Faxeingangs</b>
Es sind keine Anmeldungen Nicht-Stellungnahmeberechtigter eingegangen.	entfällt

## **4. Auswertung der Stellungnahmen**

### **4.1 Methodisches Vorgehen bei der Bewertung der Stellungnahmen**

Die Beratungen im Unterausschuss „Arzneimittel“ wurden geführt auf der Basis der Verfahrensordnung des G-BA (4. Kapitel §§ 16 bis 19 und 21 bis 24) in der Fassung vom 18. Dezember 2008, geändert am 19. März 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009 unter Berücksichtigung des § 35 SGB V zur Bildung von Festbetragsgruppen.

### **4.2 Würdigung der Stellungnahmen**

Es wurden die Argumente der eingegangenen Stellungnahmen aus dem schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren und die den Stellungnahmen beigefügten Literaturquellen durch den Unterausschuss „Arzneimittel“ gründlich geprüft und in die Bewertung mit einbezogen.

#### **4.2.1 Pharmakologische Vergleichbarkeit, chemische Verwandtschaft und pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit**

##### **Einwand (1):**

*Bei den Wirkstoffen FF und FP handelt es sich um pharmakologisch eigenständige Entitäten mit deutlich unterschiedlichen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften. Die Substanzen stellen keine chemisch ableitbaren Metaboliten dar und werden auch durch die Metabolisierung im Körper nicht ineinander übergeführt. FP und FF bauen zwar auf dem Fluticason-Grundgerüst auf, unterscheiden sich aber hinsichtlich der kovalent gebundenen reaktiven Seitenketten des Propionat- bzw. Furoatesters, und damit hinsichtlich ihrer chemischen und pharmakologischen Eigenschaften. Daraus resultiert für FF eine im Vergleich zu FP fast doppelt so hohe relative Bindungsaffinität zum Glukokortikoidrezeptor (relative Rezeptoraffinitäten 2989 vs. 1775 i. Vgl. zu Dexamethason). Darüber hinaus zeigt sich eine erhöhte Bindung an humanes respiratorisches Gewebe. Diese gegenüber FP überlegenen pharmakologischen Eigenschaften von FF führen im Zusammenspiel zu einer stärkeren und längeren Präsenz am zellulären Wirkort und in der Konsequenz zu Unterschieden in der Wirksamkeit von FF gegenüber FP. So*

wurde in in vivo-Tiermodellen und ex-vivo in humanen Zellassays durch FF eine gegenüber FP erhöhte entzündungshemmende und Gewebe-protective Aktivität gemessen.

#### Einwand (2):

*Sowohl die unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften, als auch die Unterschiede in der Wirkung finden sich in den aktuellen Fachinformationen zu AVAMYS® (FF) und Nasonex® (MF) wieder.*

*Obwohl nur in der Fachinformation zu AVAMYS® (FF) die 24-Stunden-Wirkung erwähnt wird, sind auch Nasonex® (MF) und Flutide® Nasal (FP) für die 1-mal tägliche Applikation zugelassen. Nur in der Fachinformation zu AVAMYS® (FF) werden die sehr hohe Affinität des Steroidmoleküls zum Glukokortikoid-Rezeptor, die stark entzündungshemmende Wirkung, die konsistente Verbesserung der Nasen- und Augensymptome und der Wirkeintritt nach bereits 8 h (Pharmakodynamische Eigenschaften, 5.1) besonders erwähnt.*

#### Einwand (3):

*Die verlängerte Gewebefixierung von FF resultiert klinisch bei einmal täglicher Gabe in einer Wirkdauer von mindestens 24 Stunden. Eine 24-Stunden-Wirkdauer konnte für FP nicht nachgewiesen werden, und die klinische Erfahrung zeigt, dass Patienten unter FP häufiger eine zweite Dosis am Abend verabreichen müssen.*

#### Bewertung:

Die angebrachten Argumente aus dem Gutachten von Prof. Dr. Bachert, Gent/Belgien, welches als Anhang zur Stellungnahme angefügt ist, können nicht in Gänze überprüft werden, da die zitierte Literatur der Stellungnahme nicht beigefügt ist.

#### **a) Pharmakologische Vergleichbarkeit**

Die in der Fachinformation von Fluticasonfuroat (FF; Stand Dezember 2009) enthaltenen Angaben zur Wirkdauer von 24 Stunden sowie zum Wirkeintritt nach 8 Stunden basieren auf Ergebnissen klinischer Studien, in denen FF gegenüber Placebo getestet wurde. Ein direkter Vergleich zu Wirkstoffen der Festbetragsgruppe „Glucocorticoide, inhalativ, nasal, Gruppe 1“ in Stufe 2 liegt nicht vor.

Der postulierte Wirkeintritt von FF nach 8 Stunden steht ebenfalls nicht im Widerspruch zur pharmakologischen Vergleichbarkeit zu den in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffen. Bei Avamys® handelt es sich nach Fachinformation (Stand Dezember 2009) um ein Arzneimittel, für das zum Erzielen des vollen therapeutischen Nutzens eine dauerhafte Anwendung empfohlen wird. Bis zum Erreichen der maximalen Wirkung können mehrere Behandlungstage erforderlich sein.

Wie vom Stellungnehmer auch selbst angeführt, sind in der Festbetragsgruppe Wirkstoffe (Fluticasonpropionat, Mometasonfuroat, Triamcinolonacetonid) enthalten, für die ebenfalls eine einmal tägliche Anwendung empfohlen wird. Patientenrelevante Unterschiede zu den Wirkstoffen der Festbetragsgruppe bezüglich der Wirkdauer sind nicht erkennbar.

Fluticasonfuroat besitzt als Glucocorticoid einen mit den anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe vergleichbaren Wirkmechanismus. Pharmakologisch entfalten alle Substanzen der Gruppe ihre Wirkung an den gleichen intrazellulären Bindungsstellen und Rezeptoren. Eine erhöhte (in-vitro) Rezeptor-Bindungs-Kapazität (Primärreaktion) korreliert nicht grundsätzlich zur (in-vivo) ausgelösten Sekundärreaktion. Aus der höheren Bindungsaffinität zum Rezeptor und unter Umständen für eine angemessene Therapie erforderlich niedrigere Wirkstoffmenge lässt sich keine klinisch relevante therapeutische Verbesserung im Vergleich zu den anderen Wirkstoffen ableiten.

„Für die Vergleichbarkeit von Wirkstoffen unter pharmakologischen Gesichtspunkten sind die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik wesentlich“ (4. Kapitel § 17 Verfo des G-BA). Der Wirkstoff FF ist mit den anderen in der Festbetragsgruppe „Glucocorticoide, inhalativ, nasal, Gruppe 1“ in Stufe 2 befindlichen Wirkstoffen pharmakologisch vergleichbar, da ihnen ein vergleichbarer Wirkungsmechanismus und darüber hinaus eine vergleichbare Kinetik zugrunde liegt.

## **b) Chemische Verwandtschaft**

„Wirkstoffe sind chemisch verwandt, wenn sie eine vergleichbare chemische Grundstruktur aufweisen und sich durch eine räumliche Struktur auszeichnen, die eine spezifische Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkung ermöglicht.“ (4. Kapitel § 18 Verfo des G-BA) Die chemische Verwandtschaft von FF zu den anderen in der bestehenden Fest-

betragsgruppe befindlichen Glucocorticoiden ist gegeben durch den gemeinsamen chemischen Grundkörper (Cyclopentanophenanthrenderivate).

### c) **Pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit**

„Wirkstoffe sind pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar, wenn sie über einen vergleichbaren Wirkmechanismus hinaus eine Zulassung für ein gemeinsames Anwendungsgebiet oder mehrere Anwendungsgebiete besitzen.“ (4. Kapitel § 19 VerO des G-BA) Die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit ist durch einen vergleichbaren Wirkmechanismus und das gemeinsame Anwendungsgebiet „Behandlung der Symptome der allergischen Rhinitis“ gegeben.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Eingruppierung von FF in die Festbetragsgruppe „Glucocorticoide, inhalativ, nasal, Gruppe 1“ den Anforderungen nach § 35 Abs. 1 S. 2 Nr. 2 SGB V entspricht.

### 4.2.2 **Therapeutische Verbesserung und Vergleichbarkeit**

#### Einwand (4):

*Aus der Gesamtschau der Daten wird ersichtlich, dass es sich bei FF im Vergleich zu FP um ein deutlich verbessertes Glukokortikosteroid handelt.*

#### Einwand (5):

*Die zur Anhörung gestellte Eingruppierung des patentgeschützten Wirkstoffs Fluticasonfuorat in diese Festbetragsgruppe wird als nicht sachgerecht angesehen. Fluticasonfuorat (FF) ist das pharmakologisch mit Abstand potenteste intranasale Glucocorticoid. Nach allgemeinem Stand der medizinischen Erkenntnis sollte es als **therapeutische Verbesserung** im Sinne des § 35 Abs 1 und 1b SGB V bewertet werden. Die vorliegenden Studiendaten zeigen eine konsistente Reduktion nicht nur der Nasen-, sondern gleichzeitig auch der Augensymptome der allergischen Rhinokonjunktivitis. Da die Augensymptomatik bei der Mehrheit der allergischen Rhinitiker auftritt, deren Lebensqualität häufig stark beeinträchtigt und oft zusätzliche Medikation erforderlich macht, dürfte FF deshalb einen für die Therapie bedeutsamen Fortschritt darstellen und folglich*

auch in vielen Fällen als das zweckmäßigste intranasale Glucocorticoid vorzuziehen sein. **FF stellt einen bedeutsamen therapeutischen Fortschritt in der Behandlung der allergischen Rhinitis dar.** Es wäre deshalb angemessen, Fluticasonfuroat (FF) komplett von dieser Festbetragsgruppe auszunehmen.

#### Einwand (6):

Die Unterschiede in den pharmakologischen Eigenschaften lassen sich auf die klinische Wirksamkeit im humanen System übertragen. Mit FF sind mehrere internationale, den heutigen Standards entsprechende Studien zur Behandlung der saisonalen und perennialen allergischen Rhinitis durchgeführt worden. Diese Studien haben gezeigt, dass mit FF konsistent sowohl die nasalen, als auch auf die konjunktivalen Symptome der allergischen Rhinitis signifikant und klinisch relevant reduziert werden konnten. In einer vergleichbaren Studie mit FP wurde die Reduktion des Scores für die nasalen Symptome (rTNSS) unter Berücksichtigung des Placebo-Effektes mit -0,96 angegeben, während mit FF trotz fast halbiertes Steroidmenge (110 vs. 200 µg) der Symptomscore entsprechend um -1,47 bis -1,76 reduziert wurde. In den zuvor genannten und zwei weiteren Studien wurde unter FF unter Berücksichtigung des Placebo-Effektes auch der Score für die Augensymptome (rTOSS) um -0,6 bis -0,74 reduziert, während mit älteren intranasalen Steroiden wie FP kein konsistenter Effekt auf die Augensymptome gezeigt werden konnte.

#### Einwand (7):

AVAMYS® (FF: Fluticasonfuroat) ist ein intranasales Steroid, mit dem auf Grundlage der zur Verfügung stehenden Studiendaten bei Patienten mit allergischer Rhinitis eine konsistente Reduktion der Nasen- und Augensymptome gezeigt werden konnte. In der europäischen Zulassungsstudie (Wirksamkeitsstudie) von Fokkens et al. wurde beispielsweise gezeigt, dass nach 2-wöchiger Therapie mit 1 x täglich 110 µg Fluticasonfuroat vs. Ausgangswert die Nasensymptome um 60 % und die Augensymptome um 56 % reduziert werden. Dieses Ergebnis wurde in weiteren Studien bestätigt.

#### Bewertung:

Der Stellungnehmer führt als therapeutische Verbesserung von FF die konsistente Reduktion nicht nur der Nasen-, sondern gleichzeitig auch der Augensymptome der allergischen Rhinitis an.

In den Studien werden zur Messung des *Outcomes* folgende Scores verwendet:

- „total ocular symptom score“ (TOSS; Erhebung von drei Symptomen: juckende/brennende Augen, tränende Augen und gerötete Augen)
- „total nasal symptom score“ (TNSS; Erhebung von vier Symptomen: laufende Nase, juckende Nase, verstopfte Nase, Niesen) auf einer vierstufigen Skala (0 = keine , 1 = milde, 2 = moderate und 3 = schwere Symptome).

**Fokkens et al.**, Allergy 2007, ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie im Parallelgruppendesign über einen Behandlungszeitraum von zwei Wochen mit Patienten ( $\geq 12$  Jahre), die an saisonaler allergischer Rhinitis erkrankt waren. 141 Patienten erhielten 1 x täglich FF 110  $\mu\text{g}$  und 144 Patienten erhielten Placebo zur nasalen Applikation. Als primärer Endpunkt wurde der *daily* „reflective total nasal symptom score“ (rTNSS; durchschnittliche Veränderung von der Basislinie über den gesamten Behandlungszeitraum) erhoben. Sekundäre Endpunkte waren der *morning predose* „instantaneous total nasal symptom score“ (iTNSS; durchschnittliche Veränderung von der Basislinie über den gesamten Behandlungszeitraum), *daily* „reflective total ocular symptom score“ (rTOSS; durchschnittliche Veränderung von der Basislinie über den gesamten Behandlungszeitraum), *morning predose* „instantaneous total ocular symptom score“ (iTOSS), die *overall evaluation response* sowie die Lebensqualität (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire; RQLQ).

Die Studie zeigt für FF gegenüber Placebo eine signifikante Besserung der nasalen Symptome im primären Endpunkt rTNSS (FF -4,94 vs. Placebo -3,18; Differenz 1,757) und eine Signifikanz im sekundären Endpunkt iTNSS (FF -4,50 vs. Placebo -2,60; Differenz 1,898) sowie eine signifikante Überlegenheit für die sekundären Endpunkte bezüglich der okularen Symptome rTOSS (FF -3,00 vs. Placebo -2,26; Differenz 0,741), iTOSS (FF -2,61 vs. Placebo -1,84; Differenz 0,764). Auch hinsichtlich der Lebensqualität wird eine signifikante Verbesserung unter FF gegenüber Placebo berichtet.

GlaxoSmithKline Research and Development ist durch Autorenschaft und Finanzierung an der Veröffentlichung beteiligt.

**Kaiser et al.**, J Allergy Clin Immunol 2007, ist eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign über einen Behandlungszeitraum von zwei Wochen mit Patienten ( $\geq 12$  Jahre), die an saisonaler allergischer Rhinitis erkrankt waren. 151 Patienten erhielten 1 x täglich FF 110  $\mu\text{g}$  und 148 Patienten erhielten Placebo. Als primärer Endpunkt wurde der rTNSS erhoben. Wesentliche sekundäre Endpunkte waren der iTNSS, der rTOSS, die *overall evaluation of response* sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Health-related quality of life*; HRQOL).

Für FF wird gegenüber Placebo eine signifikante Besserung der nasalen Symptome im primären Endpunkt rTNSS (FF -3,55 vs. Placebo -2,07; Differenz 1,473) und der okularen Symptome im sekundären Endpunkt rTOSS (FF -2,23 vs. Placebo -1,63; Differenz 0,600) gezeigt. Auch bei der Bewertung der Lebensqualität und des Gesamtansprechens der Therapie wird eine signifikante Verbesserung in der FF-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe gezeigt.

GlaxoSmithKline (GSK) ist durch Autorenschaft und Finanzierung an der Veröffentlichung beteiligt. Fast alle Autoren unterliegen einem Interessenkonflikt.

**Martin et al.**, Allergy Asthma Proc 2007, ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Dosisfindungsstudie im Parallelgruppendesign über einen Behandlungszeitraum von zwei Wochen mit Patienten ( $\geq 12$  Jahre), die an saisonaler allergischer Rhinitis erkrankt waren. Je 1 x täglich erhielten 127 Patienten 55  $\mu\text{g}$ , 127 Patienten 110  $\mu\text{g}$ , 129 Patienten 220  $\mu\text{g}$ , 130 Patienten 440  $\mu\text{g}$  FF und 128 Patienten erhielten Placebo. Als primärer Endpunkt wurde der rTNSS erhoben. Wesentliche sekundäre Endpunkte waren der iTNSS, der rTOSS und der iTOSS sowie die *overall response*. Es wurde auch der Einfluss auf die Lebensqualität mittels RQLQ untersucht.

Für FF (110  $\mu\text{g}$ ) wird gegenüber Placebo eine signifikante Besserung der nasalen Symptome im primären Endpunkt rTNSS (FF -3,84 vs. Placebo -1,83; Differenz 2,01) sowie im sekundären Endpunkt iTNSS (FF -3,03 vs. Placebo -1,15; Differenz 1,88) gezeigt. Auch bezüglich der sekundären Endpunkte der okularen Symptome rTOSS (FF -2,08 vs. Placebo -1,34; Differenz 0,74) und iTOSS (FF -1,79 vs. Placebo -1,05; Differenz 0,74) wird eine signifikante Besserung gezeigt. Für die Endpunkte Lebensqualität und Gesamtansprechen der Therapie wird eine signifikante Verbesserung in der FF-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe beschrieben. Die vom Stellungnehmer angegebenen

Werte in der in der Stellungnahme aufgeführten Tabelle zur Reduktion der Augensymptome bezüglich der Arbeit von Martin et al. (2007) finden sich nicht in der vorliegenden Publikation wieder (FF 52 % vs. Placebo 28 %). Die Reduktion des rTOSS zur Baseline beträgt laut Publikation für FF -2,08 (34 %) und für Placebo -1,37 (23 %).

GSK ist durch Autorenschaft und Finanzierung an der Veröffentlichung beteiligt. Die Hälfte der Autoren unterliegt einem Interessenkonflikt.

In den Studien von Fokkens et al. (2007), Kaiser et al. (2007) und Martin et al. (2007) wurde die Verbesserung der Augensymptomatik unter FF gegenüber Placebo mittels eines Scores (TOSS) als sekundärer Endpunkt erfasst. Eine Verbesserung der Augensymptomatik zeigte sich sowohl in der FF- als auch in der Placebogruppe. Die Differenz bezüglich der Verbesserung der Score-Werte zwischen FF und Placebo liegt zwischen 0,600 und 0,764 (entspricht einer Verbesserung gegenüber Placebo um 9 bis 13 Prozentpunkten).

Die angebrachten Argumente aus dem Gutachten, welches als Anhang zur Stellungnahme angefügt ist, können nicht in Gänze überprüft werden, da die zitierte Literatur der Stellungnahme nicht beigefügt ist.

Grundsätzlich muss festgestellt werden, dass es sich um placebokontrollierte Studien handelt. Eine klinisch relevante therapeutische Verbesserung gegenüber anderen bereits in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffen kann auf der Basis dieser Studien nicht festgestellt werden. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Im Übrigen bleibt festzuhalten, dass Fluticasonfuroat für das Anwendungsgebiet der Behandlung von Symptomen der allergischen Konjunktivitis nicht zugelassen ist.

#### Einwand (8):

*Das momentan am häufigsten eingesetzte intranasale Steroid zur Behandlung der Symptome der allergischen Rhinitis ist Nasonex® (MF: Mometasonfuroat). Zum jetzigen Zeitpunkt liegt eine Vergleichsarbeit zur Inflammation in der Nasenschleimhaut bei PAR Patienten vor. In dieser über 52 Wochen laufenden Studie konnte eine größere Verminderung der Entzündungszellen in der FF Gruppe als in der MF Gruppe beobachtet werden. Diese Daten liegen zur Zeit nur in Form eines Abstracts vor, die Vollpublikation wird erwartet.*

#### Bewertung:

**Hellings et al.**, XXVIII Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2009, liegt – wie in der Stellungnahme angegeben – als Kongressbeitrag lediglich in Abstractform vor und kann nicht in die Auswertung mit einbezogen werden, da keine valide Bewertung der Studie möglich ist.

#### Einwand (9):

*Es liegen mit MF (Nasonex®) ähnliche, jeweils Placebo-kontrollierte Studien mit identischen primären (rTNSS) und sekundären (rTOSS) Endpunkten, ähnlichen Patientenkollektiven (symptomatische Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis) und gleicher Studiendauer (2 Wochen) vor.*

*Unter FF (AVAMYS®) und MF (Nasonex®) wurden die Nasensymptome gegenüber Placebo signifikant reduziert. Darüber hinaus wurde unter FF (AVAMYS®) eine signifikante Reduktion der Augensymptome gegenüber Placebo festgestellt, während unter MF (Nasonex®) die Reduktion der Augensymptome in den durchgeführten Studien durchschnittlich geringer ausgeprägt war. Es sei besonders erwähnt, dass diese Effekte mit der Gabe von 1-mal täglich 110 µg FF (AVAMYS®) vs. 1-mal täglich 200 µg MF (Nasonex®) beobachtet worden sind.*

#### Einwand (10):

*Es zeigt sich unter FF vs. FP nicht nur eine verbesserte Wirksamkeit auf die nasalen Symptome der allergischen Rhinitis, sondern auch ein konsistenter und stärkerer Effekt*

auf die konjunktivalen Symptome. Deshalb wird mit FF im Vergleich zu FP eine klinisch verbesserte Behandlung der Patienten mit einem einzelnen Präparat ermöglicht.

#### Bewertung:

Der Stellungnehmer stellt Ergebnisse placebokontrollierten Studien von FF den placebokontrollierten Studien von Mometasonfuroat (MF) gegenüber (s. a. Einwand 7).

**Jacobs et al.**, Current medical research and opinion 2009, ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie über einen Behandlungszeitraum von zwei Wochen mit Patienten ( $\geq 12$  Jahre), die an saisonaler allergischer Rhinitis erkrankt waren. 152 Patienten erhielten einmal täglich 110  $\mu\text{g}$  FF und 150 Patienten erhielten Placebo zur nasalen Applikation. Als primärer Endpunkt wurde der rTNSS erhoben. Der rTOSS wurde als sekundärer Endpunkt erfasst.

Für FF wird gegenüber Placebo eine signifikante Besserung der nasalen Symptome im primären Endpunkt *daily* rTNSS (FF -3,03, -31 % vs. Placebo -2,25, -23 %; Differenz 0,777, 8 Prozentpunkte) und der okularen Symptome im sekundären Endpunkt *daily* rTOSS (FF -2,15, -33 % vs. Placebo -1,60, -25 %; Differenz 0,546, 8 Prozentpunkte) gezeigt. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. GSK ist durch Autorenschaft und Finanzierung an der Studie beteiligt. Fast alle Autoren unterliegen einem Interessenkonflikt.

**Andrews et al.**, Allergy Asthma Proc 2009, zeigt die Ergebnisse von zwei dreiarmligen, randomisierten, doppelblinden Studien im Parallelgruppendesign, in denen FF (n= 312/224) gegenüber dem Antihistaminikum Fexofenadin (n= 311/227) und Placebo (n= 313/229) über einen Behandlungszeitraum von zwei Wochen mit Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis untersucht wurde.

Als primäres *Outcome* wurde das Auftreten nächtlicher Symptome mittels eines *nighttime symptom score* (NSS) erfasst. Des Weiteren wurden als sekundäre Endpunkte rTNSS und rTOSS angegeben. Für FF wird gegenüber Placebo eine signifikante Besserung der nasalen Symptome (rTNSS: Differenz FF vs. Placebo 1,3/1,2) und der okularen Symptome (rTOSS: Differenz FF vs. Placebo 0,5/0,4) gezeigt.

Antihistaminika gehören nicht zur Festbetragsgruppe „Glucocorticoide, inhalativ, nasal, Gruppe 1“ in Stufe 2, in die der Wirkstoff FF eingruppiert werden soll. Der Vergleich von FF mit Antihistaminika ist daher für die vorliegende Fragestellung nicht relevant. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. GSK ist durch Autorenschaft und Finanzierung an der Studie beteiligt. Mehrere Autoren unterliegen einem Interessenkonflikt.

**Sohier und Keith**, XXVIII Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2009, liegt als Kongressbeitrag lediglich in Abstractform vor und kann nicht in die Auswertung mit einbezogen werden, da keine valide Bewertung der Studie möglich ist.

**Bielory**, Ann Allergy Asthma Immunol 2008, ist eine retrospektiv gepoolte Analyse aus vier randomisierten, placebokontrollierten Studien mit insgesamt 991 Patienten ( $\geq 12$  Jahre), die an saisonaler allergischer Rhinitis erkrankt waren. 494 Patienten erhielten einmal täglich 200  $\mu\text{g}$  MF und 497 Patienten erhielten Placebo. Die Studiendauer betrug in drei Studien 15 Tage und in einer Studie 29 Tage.

Für MF wird gegenüber Placebo eine signifikante Besserung der okularen Symptome im Endpunkt TOSS (MF -1,34, -19,8 % vs. Placebo -0,93, -5,6 %; Differenz 0,41, 14 Prozentpunkte) gezeigt.

Die vier gepoolten Studien der Publikation unterscheiden sich zum Teil in der Studiendauer und der Heterogenität der Probanden (Schweregrad der okularen allergischen Symptome) von den placebokontrollierten Studien zu FF. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine Gegenüberstellung der Ergebnisse der Arbeit von Bielory (2008) mit placebokontrollierten Studien zu FF zur Bewertung des Ausmaßes der Beeinflussung okulärer allergischer Symptome zu Verzerrungen in der Interpretation der Ergebnisse führt. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Studie wurde von Schering Plough finanziert; der Autor unterliegt einem Interessenkonflikt.

**Sussmann et al.**, J Allergy Clin Immunol 2007 ist eine lediglich im Abstract vorliegende Publikation und kann nicht in die Bewertung eingezogen werden, da keine valide Bewertung der Studie möglich ist.

**Hebert et al.**, J Allergy Clin Immunol 2007 ist eine lediglich im Abstract vorliegende Publikation und kann nicht in die Bewertung eingezogen werden, da keine valide Bewertung der Studie möglich ist.

**Anolik et al.**, J Allergy Clin Immunol 2007 ist eine lediglich im Abstract vorliegende Publikation und kann nicht in die Bewertung eingezogen werden, da keine valide Bewertung der Studie möglich ist.

**Meltzer et al.**, J Allergy Clin Immunol 1998, beschreiben eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie über einen Behandlungszeitraum von zwei Wochen mit Patienten ( $\geq 12$  Jahre, TNSS  $\geq 5$ ), die an saisonaler allergischer Rhinitis erkrankt waren. 80 Patienten erhielten einmal täglich 200  $\mu\text{g}$  MF und 41 Patienten erhielten Placebo.

Für MF wird gegenüber Placebo nach 15 Tagen eine signifikante Besserung der nasalen Symptome (TNSS) gezeigt (MF -3,82, -47 % vs. Placebo -2,61, -30 %; Differenz 1,21, 17 Prozentpunkte). Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Publikation wurde von Schering Plough unterstützt; ein Autor unterliegt einem Interessenkonflikt.

Nach 4. Kapitel § 24 der Verfo des G-BA soll der Nachweis der therapeutischen Verbesserung anhand von randomisierten, verblindeten und kontrollierten direkten Vergleichsstudien erbracht werden. Es liegen keine direkt vergleichenden Studien von FF anderen in der Festbetragsgruppe befindlichen inhalativen Glucocorticoiden zur nasalen Anwendung vor. Der vom Stellungnehmer vorgenommene indirekte Vergleich durch Gegenüberstellung placebokontrollierter Studien von FF und MF ist nicht geeignet, um valide Aussagen zum Ausmaß einer klinisch relevanten therapeutischen Verbesserung zu treffen.

Die Reduktion der nasalen (rTNSS) und der okularen Symptome (rTOSS) der allergischen Rhinitis wird sowohl in Studien zu FF als auch zu MF gegenüber Placebo signifikant verbessert gezeigt. Die Verbesserung der nasalen Symptome (rTNSS) unter FF liegt zwischen -0,777 Punkten (Jacobs et al. 2009) und -2,01 Punkten (Martin et al. 2007) und unter MF bei -1,21 (Meltzer et al. 1998). Die Differenz bezüglich der Verbesserung der TOSS-Werte zwischen FF und Placebo in den vorgelegten Arbeiten liegt zwischen -0,4 in der Arbeit von Andrews et al. (2009) und -0,761 bei Fokkens et al. (2007). In der Arbeit von Bielory et al. (2008) wird für MF gegenüber Placebo eine signifikante Besserung der okularen Symptome im Endpunkt TOSS von -0,41 gezeigt. Eine klinisch relevante therapeutische Verbesserung lässt sich hieraus nicht ableiten. Eine therapeutische Verbesserung bezüglich der Beeinflussung nasaler oder okulärer Symptome der allergischen Rhinitis in einem klinisch relevanten therapeutisch bedeutsamen Ausmaß ist nicht belegt.

Aktiv vergleichende Studien zur Fragestellung der therapeutischen Verbesserung von FF gegenüber anderen sich in der Festbetragsgruppe „Glucocorticoide, inhalativ, nasal, Gruppe 1“ in Stufe 2 befindlichen Wirkstoffe liegen nicht vor.

#### Einwand (11):

*Weitere aktuelle Daten unterstreichen die Wirksamkeit von FF auf die okulären Symptome der AR. So konnte eine Review Arbeit von 35 randomisierten, doppelblinden placebo-kontrollierten Studien zur Wirkung der INS bei SAR eindrücklich zeigen, daß nur FF in allen Studien konsistent eine signifikante Beeinflussung der okulären Wirksamkeit zeigte.*

#### Bewertung:

**Keith und Scadding**, Current medical research and opinion 2009, ist eine systematische Übersichtsarbeit. In die Arbeit wurden 35 randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien zur Wirkung auf die Augensymptome bei allergischer Rhinitis von Beclometasondipropionat (zwei Studien), Budesonid (sechs Studien), Ciclesonid (eine Studie), Fluticasonfuroat (sechs Studien), Fluticasonpropionat (zehn Studien), Mometasonfuroat (elf Studien), Triamcinolonacetonid (zwei Studien) eingeschlossen. Es wurde keine statistische Analyse durchgeführt; die Darstellung der in die Arbeit eingeschlossenen Studien erfolgt rein deskriptiv.

Die deskriptive Auswertung der Studien zeigt auf, dass nur für FF ein signifikantes Ergebnis in den jeweils eingeschlossenen Studien bezüglich des Einflusses von FF gegenüber Placebo auf TOSS vorlag. In den Studien zu den anderen Glucocorticoiden bestand neben einer signifikanten Verbesserung der Augensymptomatik unter dem jeweiligen Wirkstoff zum Teil ebenfalls keine Signifikanz der Ergebnisse oder lagen keine Angaben zur Signifikanz vor.

Die Autoren nehmen eine numerische Gegenüberstellung der Ergebnisse der placebo-kontrollierten Studien zu den einzelnen Wirkstoffen vor. Valide Aussagen zur Ausprägung der Beeinflussung der Augensymptome durch die einzelnen Wirkstoffe können auf Basis der Arbeit von Keith und Scadding (2009) nicht getroffen werden. Die eingeschlossenen Studien unterscheiden sich zum Teil in wesentlichen Parametern wie Studiendauer, Heterogenität der Probanden (u. a. Schweregrad der allergischen Symptome, unterschiedliche Allergien, Vormedikation) oder Erfassung des *Outcome* okulare Symptome. Die Augensymptome wurden darüber hinaus nicht immer als primärer oder sekundärer Endpunkt erfasst. Die vorliegende Arbeit ist ungeeignet, um Aussagen zu einer therapeutischen Verbesserung von FF gegenüber den anderen in der Festbetragsgruppe befindlichen Glucocorticoide zu treffen. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Publikation wurde von GSK finanziell unterstützt, beide Autoren unterliegen einem Interessenkonflikt.

#### Einwand (12):

*Die unter FF (AVAMYS®) beobachtete verstärkte Reduktion der Augensymptomatik ist ein klinisch bedeutsamer und therapierelevanter Unterschied zu MF (Nasonex®). Dies ist unter anderem auch belegbar durch einen Vergleich der Zulassungen: Die Verbesserung der Augensymptomatik ist nur in den Fachinformationen zu AVAMYS® festgehalten.*

*Die dargestellten Unterschiede finden auch Berücksichtigung in der Fachinformation zu FF und FP (Flutide Nasal). Im Gegensatz zu FP wird nach aktuellem Kenntnisstand (positive Opinion der EMEA vom 18.10.2007) in der Fachinformation zu FF das Molekül als „ein synthetisches, 3-fach fluoriertes Kortikosteroid mit einer sehr hohen Affinität für den Glukokortikoidrezeptor und einer stark entzündungshemmenden Wirkung“ bezeichnet. Darüber hinaus wird für FF im Gegensatz zur Fachinformation für FP ausdrücklich auf die „Verbesserung der nasalten Symptome sowie der Augensymptome“ bei Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis hingewiesen. Zudem wird für FF im Gegen-*

satz zu FP hervorgehoben, dass die Wirksamkeit „über den gesamten 24 h-Zeitraum“ anhielt und dass „in allen 4 Studien FF Nasenspray zu einer signifikanten Verbesserung des vom Patienten wahrgenommenen Gesamtansprechens auf die Therapie sowie der krankheitsbezogenen Lebensqualität führte“.

**FF (AVAMYS®) ist das einzige intranasale inhalative Glucocorticoid, dem diese in Studien konsistent gezeigte zusätzliche Wirkung auch mit der Zulassung explizit bescheinigt wird.** Im wissenschaftlichen Bericht der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) wird im Hinblick auf die Einordnung der klinischen Relevanz festgestellt, dass die gezeigten Effekte auf die Augensymptomatik von einer Größenordnung waren, wie diese auch von oralen Antihistaminika wie z. B. Desloratadin erwartet werden kann. Dieser Zusatznutzen von FF (AVAMYS®) im Vergleich zu den übrigen intranasalen Glucocorticoiden ist somit anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnis und wird durch die oben vorgestellten indirekten Vergleiche von Daten aus Placebo-kontrollierten Studien weiter gestützt. Angesichts der wichtigen Bedeutung der Augensymptomatik für die Lebensqualität der Betroffenen ist die Gesamtheit dieser Erkenntnisse Beleg für den klinisch bedeutsamen und therapierelevanten Unterschied von FF im Vergleich zu den übrigen hier zur Diskussion stehenden Glucocorticoiden.

#### Bewertung:

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Avamys® ist laut Fachinformation (Stand Dezember 2009) die Behandlung der Symptome allergischer Rhinitis. Die Behandlung der allergischen Konjunktivitis wird als Indikation hingegen nicht aufgeführt. Die in der Fachinformation zu unter Punkt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“ getroffene Aussage zur Verbesserung der Augensymptomatik basiert auf Ergebnissen placebokontrollierter Studien. Der Stellungnehmer legt keine aktiven Vergleichsstudien von FF zu Wirkstoffen der Festbetragsgruppe „Glucocorticoide, inhalativ, nasal, Gruppe 1“ in Stufe 2 vor, die eine therapeutische Verbesserung in klinisch therapeutisch bedeutsamen Ausmaß belegen.

Der Stellungnehmer verweist auf die Aussage im European Public Assessment Report (EPAR) zu Avamys® (**European Medicines Agency 2008**), dass FF ein den Antihistaminika (z. B. Wirkstoff Desloratadin) vergleichbaren Effekt bezüglich der positiven Beeinflussung der Augensymptome bei der saisonalen allergischen Rhinitis (SAR) besitzt.

Bezüglich der Verbesserung der nasalen Symptome bei SAR wird im EPAR festgestellt, dass FF mit sich im Markt befindenden Produkten zur Behandlung der allergischen Rhinitis vergleichbare Effekte aufweist. Hinsichtlich der Behandlung der nasalen Symptome der perennialer allergischer Rhinitis besitzt FF vergleichbare Ergebnisse zu Corticosteroiden zur nasalen Anwendung.

Antihistaminika gehören nicht zur Festbetragsgruppe „Glucocorticoide, inhalativ, nasal, Gruppe 1“ in Stufe 2, in die der Wirkstoff FF eingruppiert werden soll. Der Vergleich von FF mit Antihistaminika ist daher für die vorliegende Fragestellung nicht relevant. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

#### Einwand (13):

*In einer von Bachert durchgeführten Studie mit FP im Vergleich zu dem Antihistaminikum Cetirizin wurde mittels Tagebuchaufzeichnungen zur Symptomatik und der Lebensqualität der Patienten festgestellt, dass unter FP die saisonalen Augensymptome im Vergleich zum Antihistaminikum in geringem Maße und klinisch nicht ausreichend reduziert wurden. Im Gegensatz dazu zeigte eine neuere Studie mit FF im Vergleich zum Antihistaminikum Fexofenadin eine vergleichbare und damit klinisch relevante Wirksamkeit auf die Augensymptome. Daraus lässt sich ableiten, dass das neue intranasale Steroid FF im Gegensatz zu FP, zur Behandlung aller Symptome der allergischen Rhinitis, einschliesslich der konjunktivalen Symptome, ausreichend ist. Daraus kann abgeleitet werden, dass eine FF-Monotherapie Einsparungen bei der unter FP notwendigen Begleittherapie ermöglicht.*

#### Bewertung:

Die angebrachten Argumente aus dem Gutachten, welches als Anhang zur Stellungnahme angefügt ist, können nicht in Gänze überprüft werden, da die zitierte Literatur der Stellungnahme nicht beigefügt ist.

Der Gutachter führt Studien auf, in denen FP sowie FF gegenüber verschiedenen Antihistaminika bezüglich des Einflusses auf die Augensymptome der allergischen Rhinitis untersucht wurden. Antihistaminika gehören nicht zur Festbetragsgruppe „Glucocorticoide, inhalativ, nasal, Gruppe 1“ in Stufe 2. Der Vergleich von FP sowie FF mit Antihistaminika ist daher für die vorliegende Fragestellung nicht relevant.

Die vom Gutachter vorgenommene Gegenüberstellung der Ergebnisse der Studien ist nicht nachvollziehbar. Ungeachtet dessen, dass eine Überprüfung der Vergleichbarkeit des Studienaufbaus aufgrund der nicht eingereichten Unterlagen nicht möglich ist, muss festgestellt werden, dass eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse durch die Verwendung unterschiedlicher Antihistaminika als Komparatoren nicht gegeben ist.

Die vom Stellungnehmer aufgeführten Argumente zeigen keine therapeutische Verbesserung in einem klinisch therapeutisch bedeutsamen Ausmaß für FF auf. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

#### Einwand (14):

*Es gibt zurzeit leider keine klinischen „Head-to-head-Studien“ mit den beiden Wirkstoffen FF und MF. Hierzu sei jedoch angemerkt, dass doppelblinde direkte Vergleichsstudien, wie sie gemäß Entscheidungsgrundlagen des G-BA für die Festbetragsgruppenbildung zur Begründung einer therapeutischen Verbesserung möglichst ebenfalls vorgelegt werden sollten, im Falle der intranasalen inhalativen Glucocorticoide generell kaum sinnvoll durchführbar sind. Dies ist bedingt durch die besonderen Schwierigkeiten im Hinblick auf die Verblindung selbst (verschiedene Applikationssysteme), jedoch vor allem auch auf die Bestimmbarkeit der tatsächlichen Wirkeffektivität: Bei direkten „double-dummy“-Vergleichen der beiden Wirkstoffe FF und MF (AVAMYS® vs. Nasonex®) müsste nämlich im FFStudienarm das 3-fache Flüssigkeitsvolumen appliziert werden (wegen Placebo von Nasonex®) als dies mit Avamys® allein der Fall wäre. Dieses erhöhte applizierte Flüssigkeitsvolumen beeinflusst die Wirkstoffdeposition. Zudem dürfte die durch die feine Sprühwolke erzeugte hohe nasale Deposition von Fluticason-17-furoat (Avamys®) durch das stark erhöhte Flüssigkeitsvolumen reduziert werden, was dann natürlich auch die Wirksamkeit beeinflusst. Auch die europäische Zulassungsbehörde hat anerkannt, dass es Machbarkeits- und methodologische Limitationen im Hinblick auf Vergleichsstudien mit aktiven Komparatoren gibt, und deshalb von diesbezüglichen zusätzlichen Anforderungen abgesehen.*

#### Bewertung:

Nach 4. Kapitel § 24 Abs. 3 Nr. 2 sowie Abs. 4 VerfO des G-BA soll der Nachweis der therapeutischen Verbesserung in randomisierten, verblindeten und kontrollierten direkten Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln der Wirkstoffgruppe zu patientenrelevanten

Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität erfolgen. Dabei soll die therapeutische Verbesserung ein therapeutisch bedeutsames Ausmaß aufweisen.

Der Stellungnehmer führt unter Bezugnahme auf den EPAR von Avamys<sup>®</sup> an, dass für intranasale inhalative Glucocorticoide direkte Vergleichsstudien generell kaum sinnvoll durchführbar sind. Im EPAR zu Avamys<sup>®</sup> wird dazu aufgeführt, dass aufgrund einer Präsentation des Antragstellers bezüglich der Machbarkeit und der methodischen Limitationen aktiver Vergleichsstudien mit intranasalen inhalativen Glucocorticoiden und der überzeugenden Ergebnisse der placebokontrollierten Studien von weiteren Anforderungen abgesehen wurde.

Aufgaben und Zielsetzungen der zentralen Zulassungsstelle „European Medicines Agency“ (EMA) bezüglich der Bewertung von Arzneimitteln sind nicht gleichzusetzen mit Anforderungen an Arzneimittel hinsichtlich der Bewertung zur Festbetragsgruppenbildung durch den G-BA gemäß § 35 SGB V. Der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung eines Arzneimittels im Rahmen der Festbetragsgruppenbildung soll durch direkte Vergleichsstudien erfolgen.

Der Stellungnehmer postuliert Schwierigkeiten in der Umsetzung einer direkt vergleichenden Studie von Fluticasonfuroat mit Mometasonfuroat. Laut Fachinformationen wird sowohl für Nasonex<sup>®</sup> (Mometasonfuroat, Stand August 2008) als auch für Avamys<sup>®</sup> (Fluticasonfuroat, Stand Dezember 2009) eine Dosis von einmal täglich zwei Sprühstöße in jedes Nasenloch empfohlen, welche nach Symptomkontrolle auf einmal täglich einen Sprühstoß reduziert werden kann.

Die im EAPR genannte Präsentation liegt nicht vor. Die vom Stellungnehmer angeführten Argumente bezüglich der Nicht-Durchführbarkeit von aktiven Vergleichsstudien sind nicht nachvollziehbar.

#### Einwand (15):

*Zur Frage der Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten ist kein Vergleich möglich, da die Lebensqualität (gemessen anhand des Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, RQLQ) in den vergleichbaren Studien mit Mometasonfuroat nicht untersucht wurde. Im Vergleich zu Placebo konnte für FF eine deutliche, klinisch relevante*

*Verbesserung der Lebensqualität (> minimal important difference) in allen Einzel-Domänen gezeigt werden.*

*Allergische Rhinitis stellt wegen der hohen Symptombelastung und der daraus resultierenden Verschlechterung der Lebensqualität ein bedeutendes Gesundheitsproblem dar. Über 71 % der Patienten mit allergischer Rhinitis berichteten zum Beispiel in der Studie von Canonica et al. von gleichzeitig auftretenden Nasen- und Augensymptomen, und 33 % aller Patienten berichteten, dass Ihre gegenwärtigen Nasen- und Augensymptome von mittelschwerer bis schwerer Intensität waren. Augensymptome plagen die Mehrheit der Patienten. Mehr als 50 % der Patienten im Allergies-in-America Survey beispielsweise empfanden die Augensymptomatik als mittelschwer bis stark belastend, und für ca. 15 % dieser Menschen war die Augensymptomatik sogar das die Lebensqualität am stärksten beeinträchtigende Symptom. Studien mit strukturierten Fragebögen zur Messung der Lebensqualität weisen darauf hin, dass auch andere Dimensionen der Lebensqualität sowie die berufliche Leistungsfähigkeit davon betroffen sind.*

*Zum Aspekt der Beeinflussung der Lebensqualität und dem damit einhergehenden Ressourcenverbrauch sind in mehreren länderübergreifenden Studien weitere Daten generiert worden, die den Stellenwert dieser belastenden Erkrankung, insbesondere der Augensymptome, weiter unterstreichen. Diese Daten wurden bisher nur als Abstract veröffentlicht; eine Vollpublikation wird in Kürze erwartet.*

#### **Bewertung:**

Der Stellungnehmer berichtet über die Häufigkeit des Auftretens von Nasen- und Augensymptomen sowie die dadurch verursachte mögliche Beeinträchtigung der Lebensqualität.

**Canonica et al.**, Allergy 2007, haben verschiedene Parameter bei europäischen Patienten mit allergischer Rhinitis (n=1 482), wie u. a. Symptome der allergischen Rhinitis, Typ der allergischen Rhinitis, Arzneimittel zur Behandlung der allergischen Rhinitis, Bewertung der Lebensqualität erfasst. Es handelt sich nicht um einen komparativen Vergleich von inhalativen Glucocorticoiden zur nasalen Anwendung. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Analyse wurde von GSK finanziert; ein Autor unterliegt einem Interessenkonflikt.

**Allergies in America** beschreibt eine Erfassung der Verbreitung und Ausprägung der allergischen Rhinitis bezogen auf die Augensymptome in den USA. Ein komparativer Vergleich von inhalativen Glucocorticoiden zur nasalen Anwendung wurde nicht vorgenommen. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

**Bielory et al.**, MedGenMed 2007, nehmen anhand einer Übersichtsarbeit die Bewertung der Epidemiologie und Pathophysiologie der Augensymptome bei allergischer Rhinitis und der verfügbaren Therapieoptionen vor. Grundlage der Übersichtsarbeit ist eine Literaturrecherche in Medline. Die Arbeit beinhaltet keine Aussagen zu FF. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Publikation wurde von GSK R&D finanziell unterstützt; zwei Autoren unterliegen einem Interessenkonflikt.

**Gueron B et al.**, XXVIII Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2009a, liegt als Kongressbeitrag lediglich in Abstractform vor und kann nicht in die Auswertung mit einbezogen werden, da keine valide Bewertung der Studie möglich ist.

**Gueron B et al.**, XXVIII Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2009b, liegt als Kongressbeitrag lediglich in Abstractform vor kann nicht in die Auswertung mit einbezogen werden, da keine valide Bewertung der Studie möglich ist.

Wie vom Stellungnehmer selbst angeführt wird kein Vergleich des Einflusses auf die Lebensqualität durch eine Behandlung mit FF mit anderen sich in der Festbetragsgruppe „Glucocorticoide, inhalativ, nasal, Gruppe 1“ in Stufe 2 befindlichen Wirkstoffen vorgenommen.

Bei den in der Fachinformation zu Avamys® (Stand Dezember 2009) unter Punkt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“ aufgeführten Studien handelt es sich um placebo-kontrollierte Studien. Eine therapeutische Verbesserung in klinisch therapeutisch bedeut-

samen Ausmaß gegenüber anderen, sich in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffen wurde nicht belegt. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

#### Einwand (16):

*Der patentgeschützte Wirkstoff FF (Arzneimittel Avamys®) erfüllt nach Auffassung des Stellungnehmers, die Kriterien nach § 35 Abs. 1 Satz 3, Halbsatz 2 SGB V. Als Beleg wird die europäische Patentschrift für den Wirkstoff Fluticasonfuroat und seine Herstellung vorgelegt.*

#### Bewertung:

Mit Vorlage des Wirkstoffpatents wird belegt, dass der Wirkstoff FF derzeit in Deutschland patentgeschützt ist. § 35 Abs. 1 S. 3 HS. 2 SGB V gestattet eine Ausnahme von der Gruppenbildung für patentgeschützte Wirkstoffe, deren Wirkungsweise neuartig ist oder die eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen bedeuten. Gemäß § 35 Abs. 1 S. 4 SGB V gilt ein Wirkstoff als neuartig, solange derjenige Wirkstoff, der als Erster dieser Gruppe in Verkehr gebracht wurde, unter Patentschutz steht. Fluticasonfuroat hat derzeit zwar ein gültiges Wirkstoffpatent (Basispatent) in Deutschland, ist jedoch nicht als Erster der Gruppe in den Verkehr gebracht worden. Darüber hinaus stehen mehrere Wirkstoffe der Festbetragsgruppe nicht mehr unter Patentschutz, daher besteht keine Neuartigkeit i. S. d. Gesetzes für den Wirkstoff FF. Ebenfalls ist eine therapeutische Verbesserung für den Wirkstoff FF nicht belegt.

### 4.2.3 Einwände zur Vergleichsgröße

#### Einwand (17):

*Gemäß Anlage 1 § 1 Abs. 1 Satz 1 zum 4. Kapitel – Ermittlung der Vergleichsgrößen gemäß § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V der Verfahrensordnung des G-BA – sind zur Ermittlung der gewichteten Einzelwirkstärken die einzelnen Wirkstoffe angemessen zu berücksichtigen.*

*Die Aktualisierung der Vergleichsgrößen beinhaltet eine Änderung der Wirkstoffbasen (Salz versus freier Wirkstoff). Die angewandte Methodik ist dafür nicht angemessen, da in der abgemessenen Dosis das Steroid als **Wirkstoff im Inhalator** (mit Salz) berücksichtigt wurde und nicht das Steroid als **freier Wirkstoff** (ohne Salz). Um sicherzustellen, dass nur der reine Wirkstoff ohne das Salz in die nachfolgenden Vergleichsgrößenberechnungen eingeht, muss der Wert des Steroids als freier Wirkstoff verwendet werden.*

#### Bewertung:

Die betroffenen Glucocorticoide sind Ester und dissoziieren daher nicht. Außer Beclometasondipropionat wirken sie in ihren molekularen Formen, wie sie auch jeweils im Inhalator vorliegen.

Budesonid ist keine Base, sondern das 16 $\alpha$ , 17-[(RS)-Butan-1,1-diyldioxy]-11 $\beta$ , 21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion und wirkt als solches. Das *Prodrug* Beclometasondipropionat wird der Berechnung zugrunde gelegt, da der zu Beclometasonmonopropionat metabolisierte Anteil nicht sicher bestimmt werden kann.

Da die arzneilich wirksamen Bestandteile der Glucocorticoide der Festbetragsgruppe somit uneinheitlich sind, stellt die Bezugnahme auf die molekularen Formen (Ester) eine einheitliche und sachgerechte Methodik dar. Der G-BA ist im Übrigen mit diesem Vorgehen einem Vorschlag der pharmazeutischen Unternehmer aus der vorangegangenen Anhörung gefolgt. (Anmerkung zur Information: Anhörung Tranche 2009-06)

#### Einwand (18):

*Es wird allgemein zur Methodik der Vergleichsgrößenermittlung Stellung genommen. Die Vergleichsgrößen haben keine einheitliche Bezugsbasis für alle Wirkstoffe einer Festbetragsgruppe. Unterschiedliche Bezugsgrößen werden bei der Ermittlung miteinander vermengt. Die unterschiedlichen Bezugszeiträume zwischen den in die Vergleichsgrößenberechnungen eingehenden „Verordnungen“ (2008) und dem „Preis- und Produktstand“ (01.01.2010) führen zu weiteren Verzerrungen. Dies zeigt sich am Beispiel der Protonenpumpenhemmer, für die Bestimmung der Vergleichsgröße sind hier ausschließlich die Verordnungen von importierten Arzneimitteln berücksichtigt worden.*

#### Bewertung:

Die Vergleichsgröße (VG) stellt eine verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke dar, ihre Ermittlung ist in der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA beschrieben. Grundlage für die Ermittlung der Vergleichsgröße stellen die zum Stichtag zuletzt verfügbaren Jahresdaten nach § 84 Abs. 5 SGB V dar. Zum Stichtag 01.01.2010 waren dies die Daten des Kalenderjahres 2008, die in der vorgelegten Berechnung verwendet wurden.

Die Vergleichsgrößen für die Festbetragsgruppe der Protonenpumpenhemmer sind nicht Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens.

#### Einwand (19):

*Bei der Vergleichsgrößenermittlung werden alle Einzelwirkstärken einbezogen, ohne dass die Besonderheiten zusätzlicher Indikationen einschließlich ihrer Dosierungen Berücksichtigung finden. So erhalten Wirkstoffe mit Indikationen, die eine hohe Dosierung erforderten, methodisch immer eine hohe Vergleichsgröße (VG) und in der Folge einen zu niedrigen Festbetrag.*

#### Bewertung:

Die Vergleichsgröße (VG) stellt eine verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke dar, ihre Ermittlung ist in der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA beschrieben. Dabei werden alle Wirkstärken sowie alle Indikationen wirkstoffbezogen berücksichtigt. Der G-BA setzt voraus, dass die Zulassungsbehörden nur therapeutisch sinnvolle Wirkstärken zulassen. Grundlage der Vergleichsgrößenberechnung sind alle zugelassenen und auf dem Markt befindlichen Fertigarzneimittelpackungen, die die Gruppenkriterien erfüllen. Fertigarzneimittel, die ein singuläres Anwendungsgebiet besitzen, werden von der Gruppenbildung freigestellt.

Ein Ausklammern bestimmter Indikationsbereiche ist nicht sachgerecht, da Verordnungen in allen Indikationsbereichen erfolgen können. Die Gewichtung aller Wirkstärkenausprägungen in Form der jeweiligen Gesamtwirkstärke mit den entsprechenden Verordnungen berücksichtigt die ambulanten Therapiemöglichkeiten und die therapeutisch notwendigen Dosierungen und ist somit Ausdruck der realen Marktverhältnisse und Verordnungsgewohnheiten. Das Verfahren hat den Vorteil, dass in einem Jahr an GKV-Versicherte abgegebene Arzneimittel eines Wirkstoffes der Festbetragsgruppe und deren

zugelassene Wirkstärken die Vergleichsgröße bestimmen und eigene Bewertungen des G-BA entbehrlich machen. Somit orientiert sich die Methodik des G-BA streng an der vertragsärztlichen Verordnungspraxis in Deutschland und ist somit willkürfrei, transparent und nachvollziehbar. Zudem ist eine Gewichtung der Verordnungen nach Anwendungsgebieten objektiv nicht möglich. Die Behauptung, dass hohe Wirkstärken regelhaft zu hohen Vergleichsgrößen führen, lässt außer Acht, dass es sich bei der Vergleichsgröße um einen verordnungsgewichteten Wert handelt, in deren Ermittlung daher gewichtete Wirkstärken einfließen.

#### Einwand (20):

*Die deutsche DDD wäre zur Bestimmung von Vergleichsgrößen (VG) bei Festbeträgen bestens geeignet. Das vom G-BA entwickelte Modell der „verordnungsgewichteten durchschnittlichen Einzelwirkstärke“ trägt hingegen den gesetzlichen Rahmenbedingungen nicht Rechnung. Medizinisch-pharmakologische Gesichtspunkte spielen im Rechenmodell des G-BA überhaupt keine Rolle.*

#### Bewertung:

Der G-BA hat aufgrund sowohl methodischer als auch rechtlicher Einwände gegen die Vergleichsgröße nach Maßgabe der definierten Tagesdosis (DDD) ab dem Jahre 2004 die Ermittlung der Vergleichsgröße auf die so genannte verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- oder Gesamtwirkstärke umgestellt. Diese Umstellung erfolgte nicht zuletzt auch in Hinblick auf Vorschläge der pharmazeutischen Unternehmer. Mit dieser Methodik werden die rechnerisch mittleren Tagesdosen über alle Wirkstärken auf der Basis der realen Verordnungsdaten ermittelt. In verschiedenen Gerichtsurteilen wurde bestätigt, dass die auf der Basis der verordnungsgewichteten Wirkstärke ermittelte Vergleichsgröße eine geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 SGB V ist. (§ 35 Abs. 1 S. 5 SGB V: „Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach Absatz 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder anderen geeigneten Vergleichsgrößen.“)

#### Einwand (21):

*Als Applikationsfaktor wird per Definition vom G-BA der Mittelwert zwischen der höchsten und der niedrigsten Applikationsfrequenz bestimmt. Mit diesem Applikationsfaktor wird im*

*weiteren Verfahren die vorläufige Vergleichssumme multipliziert. Dies führt im Ergebnis zu nicht plausiblen Applikationsfaktoren.*

#### **Bewertung:**

Der Applikationsfaktor stellt einen Faktor für Wirkstoffe dar, die mehr als einmal täglich verabreicht werden. Dabei werden die jeweiligen Applikationsfrequenzen pro Indikationsbereich ermittelt und die Ausprägungen der Applikationshäufigkeiten der Wirkstoffe abgebildet. Da in die Berechnung der Vergleichsgröße alle Wirkstärken (und damit indirekt alle Indikationen) einfließen, müssen diese auch bei der Ermittlung der Applikationsfrequenzen berücksichtigt werden. Eine Beschränkung allein auf die Leitindikation wäre daher unzulässig. Für die Ermittlung der Applikationsfrequenzen werden wirkstoffbezogen alle zugelassenen Indikationen kategorisiert (Indikationsbereiche) und zu jeder Kategorie die kleinste ganze Applikationsfrequenz ermittelt. Bei nur einer Ausprägung unter den kleinsten Applikationsfrequenzen ist diese der Applikationsfaktor. Bei mehreren Ausprägungen ist der Applikationsfaktor der Durchschnittswert der kleinstmöglichen Ausprägungen.

#### **4.2.4 Einwände im Rahmen der mündlichen Anhörung**

##### **Einwand (22):**

*Fluticasonfuroat (FF) ist das pharmakologisch mit Abstand potenteste intranasale Glucocorticoid.*

#### **Bewertung:**

Fluticasonfuroat besitzt als Glucocorticoid einen mit den anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe vergleichbaren Wirkmechanismus. Pharmakologisch entfalten alle Substanzen der Gruppe ihre Wirkung an den gleichen intrazellulären Bindungsstellen und Rezeptoren. Eine erhöhte (in-vitro) Rezeptor-Bindungs-Kapazität (Primärreaktion) korreliert nicht grundsätzlich zur (in-vivo) ausgelösten Sekundärreaktion. Aus der höheren Bindungsaffinität zum Rezeptor und unter Umständen für eine angemessene Therapie erforderlich niedrigere Wirkstoffmenge lässt sich keine klinisch relevante therapeutische Verbesserung im Vergleich zu den anderen Wirkstoffen ableiten.

„Für die Vergleichbarkeit von Wirkstoffen unter pharmakologischen Gesichtspunkten sind die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik wesentlich“ (4. Kapitel § 17 VerfO des G-BA). Der Wirkstoff FF ist mit den anderen in der Festbetragsgruppe „Glucocorticoide, inhalativ, nasal, Gruppe 1“ in Stufe 2 befindlichen Wirkstoffen pharmakologisch vergleichbar, da ihnen ein vergleichbarer Wirkungsmechanismus und darüber hinaus eine vergleichbare Kinetik zugrunde liegt (s. a. Bewertung unter Einwand 1 bis 3).

#### Einwand (23):

*Die vorliegenden Studiendaten zeigen eine konsistente Reduktion nicht nur der Nasen- sondern gleichzeitig auch der Augensymptome der allergischen Rhinokonjunktivitis. Da die Augensymptomatik bei der Mehrheit der allergischen Rhinitiker auftritt, deren Lebensqualität häufig stark beeinträchtigt und oft zusätzliche Medikation erforderlich macht, stellt FF deshalb einen für die Therapie bedeutsamen Fortschritt dar und ist folglich in vielen Fällen als das zweckmäßigste intranasale Glucocorticoid vorzuziehen.*

*Eine aktuelle Literaturrecherche publizierter Daten zur okulären Wirksamkeit anderer nasaler Glucocorticoide bei perennialer allergischer Rhinitis (PAR) identifizierte sieben Studien (Moller, Tai, Rinne, Meltzer, Chervinsky, Mandl, Berlin). In allen Studien, von denen nur 3 placebokontrolliert (Chervinsky, Mandl, Berlin) waren, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede gegenüber Placebo bzw. keine positiven Ergebnisse in Bezug auf die Augensymptome bei PAR.*

#### Bewertung:

**Scadding und Keith**, Expert Opin Pharmacother 2008, beschreiben in einem narrativen Review den Effekt von FF auf die SAR-Symptomatik. Die zugrunde liegenden Studien sind Fokkens et al. (2007), Kaiser et al. (2007), Martin et al. (2007) sowie eine zum Zeitpunkt der Publikationserstellung noch nicht veröffentlichte Phase IIb-Dosisfindungsstudie. Die drei veröffentlichten Studien wurden bereits unter Einwand 4 bis 7 bewertet.

**Vasar et al.**, Allergy Asthma Proc 2008, beschreiben eine multizentrische (41 Zentren in 9 Ländern), randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie über einen Behandlungszeitraum von sechs Wochen mit Patienten  $\geq$  12 Jahre), die an perennialer allergischer Rhinitis (PAR) leiden. Je 151 Patienten erhielten entweder 1 x täglich FF

(110 µg) oder Placebo. Als primärer Endpunkt wurde der rTNSS erhoben. Als sekundäre Endpunkte wurden iTNSS, rTOSS, iTOSS und PNIF (*peak nasal inspiratory flow*) erhoben.

Die Studie zeigt für FF gegenüber Placebo eine signifikante Besserung der nasalen Symptome im primären Endpunkt rTNSS (FF -3,95 vs. Placebo -2,69; Differenz 1,256). In den sekundären Endpunkten zeigte sich ebenfalls eine signifikante Differenz von 1,459 (FF -3,82 vs. Placebo -2,36) für iTNSS; 0,506 für rTOSS (FF -1,92 vs. Placebo -1,41); -0,491 für iTOSS (FF -1,76 vs. Placebo -1,26) und für PNIF 8,38 L/min (FF 25,72 L/min vs. Placebo 17,35 L/min). Auch für den RQLQ wird eine signifikante Verbesserung unter FF gegenüber Placebo beschrieben.

Wie bereits unter Einwand 4 bis 7 anhand der Studien von Fokkens et al. (2007), Kaiser et al. (2007) und Martin et al. (2007) wurde die Verbesserung der Augensymptomatik unter FF gegenüber Placebo mittels eines Scores (TOSS) als sekundärer Endpunkt erfasst. Eine Verbesserung der Augensymptomatik zeigte sich sowohl in der FF- als auch in der Placebogruppe. Die Differenz bezüglich der Verbesserung der Score-Werte zwischen FF und Placebo liegt bei Vasar et al. (2008) für die PAR zwischen 0,491 und 0,506 vs. zwischen 0,600 und 0,764 in den drei zuvor genannten Studien für die SAR.

GSK ist durch Autorenschaft und Finanzierung an der Studie beteiligt.

**Möller et al.**, Clin Exp Allergy 2003, ist eine offene Studie, die die Langzeitsicherheit von intranasalem Budesonid bei Kindern mit PAR untersucht. Fluticasonfuroat wurde nicht untersucht. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

**Tai und Wang**, Otolaryngol Head Neck Surg 2003, beschreiben eine randomisierte Studie im Parallelgruppendesign bei Patienten mit PAR. 14 Patienten erhielten 1 x täglich 200 µg FF und 10 Patienten 2 x täglich 200 µg Budesonid über einen Zeitraum von acht Wochen. Beide Gruppen zeigen eine Verbesserung im Endpunkt *total nasal symptom*

score; der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist jedoch nicht signifikant. Die Fluticasongruppe zeigt eine Verbesserung in einigen Punkten des MAST (*multiple-antigen simultaneous test chemiluminescent assay*) Allergie Tests. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

**Rinne et al.**, J Allergy Clin Immunol 2007, beschreiben eine randomisierte, doppelblinde Langzeitstudie mit 143 PAR-Patienten. 71 Patienten erhielten 1 x täglich intranasal 400 µg Budesonid, und 72 Patienten erhielten 1 x täglich oral 10 mg Cetirizin. Fluticasonfuroat wurde nicht untersucht. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

AstraZeneca hat die Studie finanziell unterstützt.

**Meltzer**, Ann Allergy Asthma Immunol 2007, beschreibt in einem Review die verschiedenen Aspekte von intranasalen Corticosteroid-Formulierungen u. a. bzgl. der Effektivität bei allergischer Rhinitis. Fluticasonfuroat wurde nicht untersucht. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Altana Pharma hat die Publikation finanziell unterstützt.

**Chervinsky et al.**, Ann Allergy asthma Immunol 2007, beschreiben eine randomisierte, doppelblinde Langzeitstudie zur Sicherheit von 1 x täglich 200 µg intranasalem Ciclosnid vs. Placebo in PAR-Patienten. Fluticasonfuroat wurde nicht untersucht. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Altana Pharma ist durch Finanzierung und Mitautorenschaft an der Studie beteiligt.

**Mandi et al.**, Ann Allergy Asthma Immunol 1997, ist eine dreimonatige, randomisierte, doppelblinde Studie, die MF vs. FP vs. Placebo bei PAR-Patienten untersucht.

Fluticasonfuroat wurde nicht untersucht. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Die Studie wurde von Schering-Plough finanziell unterstützt.

**Berlin et al.**, J Am Osteopath Assoc 2000, beschreiben zwei doppelblinde, placebo-kontrollierte Studien im Crossover-Design bei PAR-Patienten. Eine Gruppe erhielt intranasales Flunisolid vs. Placebo, die andere Gruppe intranasales Azelastin vs. Placebo. Fluticasonfuroat wurde nicht untersucht. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

**Bielory**, Curr Allergy Asthma Rep 2010, befasst sich in einem narrativen Review mit der allergischen Konjunktivitis im Kontext der allergischen Rhinitis. Es werden u. a. Studien erwähnt, die intranasales Fluticasonfuroat vs. orales Fexofenadin vs. Placebo (Andrews et al. 2009); intranasales Fluticasonfuroat vs. topisches okulares Olopatadin (Lumry 1999); intranasales Fluticasonfuroat vs. Placebo (Baroody et al. 2008 und Vasar et al. 2008) untersuchen. Die Studien von Lumry 1999 und Baroody et al. 2008 liegen nicht im Volltext vor, sodass keine valide Bewertung dieser möglich ist. Zur ebenfalls nicht im Volltext vorliegenden Studie von Nathan et al. 2008 wird im Review beschrieben, dass Fluticasonfuroat vs. Placebo zwar die nasalen aber nicht die okularen Symptome verbessert. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

**Anolik**, Journal of Asthma and Allergy 2010, ist ein narrativer Review, der präklinische und klinische Daten von Fluticasonfuroat beschreibt. Es werden die Studien von Fokkens et al. 2007, Kaiser et al. 2007, Martin et al. 2007, Jacobs et al. 2009, Andrews et al. 2009 (jeweils bereits bewertet, s. o.), Meltzer et al. und 2009, Okubo et al. 2009 beschrieben. Die Studien von Meltzer et al. 2009 und Okubo et al. 2009 liegen nicht im Volltext vor und können daher nicht valide bewertet werden. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Die Publikation wurde finanziell von GSK unterstützt.

Grundsätzlich muss festgestellt werden, dass es sich – sofern FF untersucht wurde – um placebokontrollierte Studien handelt. Eine klinisch relevante therapeutische Verbesserung gegenüber anderen bereits in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffen kann auf der Basis dieser Studien nicht festgestellt werden. Studien, die FF mit anderen bereits in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffen untersuchen, liegen nicht oder nicht im Volltext vor. Darüber hinaus bleibt festzuhalten, dass das zugelassene Anwendungsgebiet für Fluticasonfuroat die allergische Rhinitis ist. Für die allergische Konjunktivitis hingegen besteht keine Zulassung, sodass hierfür per se keine therapeutische Verbesserung reklamiert werden kann. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

#### Einwand (24):

*Die Studie von Gueron 2009 zeigt, dass die mit FF behandelten saisonalen allergischen Rhinitis (SAR)-Patienten, die unter Augen- und Nasensymptomen litten, statistisch signifikant mehr symptomfreie Tage als die mit Mometasonfuroat (MF) oder Fluticasonpropionat (FP) behandelten Patienten aufwiesen.*

#### Bewertung:

**Gueron et al.**, Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology London, June 5-9, 2010, liegt, wie in der Stellungnahme angegeben – als Kongressbeitrag lediglich in Abstractform vor und kann nicht in die Auswertung mit einbezogen werden, da keine valide Bewertung der Studie möglich ist.

### 4.3 Fazit

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die in den Stellungnahmen angeführten Argumente gründlich geprüft. Er kommt zu dem Schluss, dass die vorgelegten Daten eine pharmakologisch-therapeutische Nicht-Vergleichbarkeit, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, nicht rechtfertigen. Es wurde keine für die Therapie bedeutsame überlegene Wirksamkeit

von dem einzugruppierenden Wirkstoff Fluticasonfuroat gegenüber den anderen in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffen belegt. Die vorgeschlagene Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Glucocorticoide, inhalativ, nasal, Gruppe 1“ in Stufe 2 ist sachgerecht und entspricht den Vorgaben des § 35 SGB V.