Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:

Therapiehinweis zu Montelukast

vom 15. November 2007

Inhaltsverzeichnis

1.	**Rechtsgrundlagen**	**3**
2.	**Eckpunkte der Entscheidung**	**3**
3.	**Verfahrensablauf**	**5**
3.1	Beauftragung des IQWiG	5
3.2	Abschlussbericht A05-14	5
3.3	Einbeziehung neuerer Studien an Kindern in den Therapiehinweis - ergänzende Literatur-Recherche	5
3.4	Einleitung eines schriftlichen Stellungnahmeverfahrens (Frist: 28.10.2006)	8
3.5	Inkrafttreten des GKV-WSG -Einleitung eines erneuten Stellungnahmeverfahrens (Frist: 27.06.2007)	9
3.6	Beratung der eingegangenen Stellungnahmen	10
3.6.1	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen mit Stellungnahmefrist: 28. Oktober 2006	10
3.6.2	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen Stellungnahmefrist: 27. Juni 2007	10
4.	**Würdigung der Stellungnahmen**	**12**
4.1	Stellungnahmeverfahren mit Frist bis 28.Oktober 2006	12
4.1.1	Stellungnahme des Verbands der Forschenden Arzneimittelhersteller e. V. vom 27.10.2006	12

4.1.2 Stellungnahme der Charité, Prof. Dr. U. Wahn, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Brief an Herrn Dr. Hess vom 27.10.2006 12

4.1.3 Stellungnahme der Universität Rostock, Prof. Dr. med. J. Christian Virchow Jr., Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, vom 27.10.200613

4.1.4 Gemeinsame Stellungnahme der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. und der Gesellschaft Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V. nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens, Brief an den G-BA vom 02.11.2006 19

4.2 Stellungnahmeverfahren mit Frist bis 27.Juni 2007 23

4.2.1 Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. vom 27.06.2007 23

4.2.2 Stellungnahme des Verbands der Forschenden Arzneimittelhersteller e. V. vom 26.06.2007, hier: Einwürfe, die in der Stellungnahme am 27.10.2006 eingebracht wurden 29

4.2.3 Stellungnahme des VFA vom 26. Juni 2007 82

4.2.4 Stellungnahme der Deutschen Atemwegsliga vom 25.06.2007 125

4.2.5 Stellungnahme der Uniklinik Rostock vom 26.06.2007 126

4.2.6 Stellungnahme des Deutschen Allergie- und Asthmabundes e. V., per Mail vom 04.07.2007 143

5. Literatur des Therapiehinweises 151

6. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens 154

6.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V 154

6.2 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens (Frist: 28. Oktober 2006) 156

6.3 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens (Frist: 27. Juni 2007) 176

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 92 Abs. 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zum jeweiligen Apothekenabgabepreis und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können nach Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; die Sätze 3 und 4 sowie Absatz 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Es liegt ein Abschlussbericht des IQWiG zu Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Asthma bronchiale vom 15. März 2006 (Version 1.0) vor. Das IQWiG bewertet auf der Grundlage des § 35b Abs. 1 und 2 SGB V den Nutzen von Arzneimitteln und leitet diese dem Gemeinsamen Bundesausschuss als Empfehlung zur Beschlussfassung nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 zu.

Ergänzend hat der G-BA vor dem Hintergrund einer erweiterten Zulassung für Kinder und aktuell veröffentlichter neuer Studien mit Kindern für die Erstellung des Therapiehinweises zusätzlich systematische Literaturrecherchen im August 2006 und Februar 2007 durchgeführt. Alle Fundstellen wurden nach zuvor festgelegten Filterkriterien geprüft, die relevanten Fundstellen wurden ausgewählt und einer methodisch-qualitativen Auswertung unterzogen.

Vor dem Hintergrund der Änderungen im § 35b SGB V stellte sich nach Durchführung eines gesetzlich vorgeschriebenen schriftlichen Stellungnahmen im laufenden Bewertungsverfahren die Frage, ob es durch das GKV-WSG Erkenntnisse gibt, die in der Nutzenbewertung des IQWiG bisher nicht berücksichtigt worden sind und für die Entscheidung des G-BA bei der Umsetzung der Empfehlung von Bedeutung sind.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat daher ein erneutes Stellungnahmeverfahren zu dem Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinie für den Wirkstoff „Montelukast“ durchgeführt, um den Stellungnehmenden Gelegenheit zu geben, ggf. bislang unberücksichtigte Erkenntnisse entsprechend dem GKV-WSG darzulegen.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat sich in seinen Beratungen einen Überblick über die zugelassenen Indikationen der im Markt befindlicher Präparate verschafft und dabei festgestellt, dass die Therapie der ersten Wahl des Asthmas im Erwachsenenalter die Kombination von inhalativen Kortikosteroiden (ICS) mit langwirksamen Betasympathomimetika ist, wenn ICS in niedriger bis mittlerer Dosis beim mittelgradig persistierenden Asthma nicht ausreichend ist. Es stehen neben der Erhöhung der ICS-Dosis weitere Alternativen zur Verfügung. Die Auswahl richtet sich in erster Linie nach dem Nebenwirkungsprofil und nach dem Preis.

Montelukast verteuert die Therapie erheblich und ist von daher nur angezeigt, wenn keine der anderen Behandlungsoptionen in Betracht kommen. Der Einsatz ist nur wirtschaftlich in Kombination mit ICS, wenn eine Monotherapie mit ICS in niedriger bis mittlerer Dosis beim mittelgradig persistierenden Asthma nicht ausreichend ist. Montelukast ist im Erwachsenenalter weder zur Behandlung des Asthmas - auch nicht des Belastungsasthmas - noch der saisonalen allergischen Rhinitis allein Therapie der Wahl.

Der Einsatz von Montelukast als Monotherapie des Asthmas ist ab einem Alter von 15 Jahren nicht zugelassen. Das Gleiche gilt für schwergradiges persistierendes Asthma in allen Alterstufen und die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD).

Vor dem Hintergrund, dass eine Überlegenheit gegenüber inhalativen Kortikosteroide bei Kindern nicht belegt ist und auch das Längenwachstum in der Regel nur unerheblich verzögert wird bei ansonsten vergleichbaren Nebenwirkungen, ist die Monotherapie mit Montelukast im Alter zwischen 2 und 14 Jahren mit leichtem persistierendem Asthma nur indiziert, wenn die Kinder nicht in der Lage sind, Kortikosteroide zu inhalieren oder Nebenwirkungen auftreten, wie zum Beispiel ein erheblich verzögertes Längenwachstum, die gegen den Einsatz inhalativer Kortikosteroide sprechen. Dies entspricht der aktuellen Zulassung des Arzneimittels. Angesichts der heutigen Möglichkeiten zur Inhalation dürfte diese Ausnahme sehr selten sein.

Für alle Altersgruppen gilt, dass beim Belastungsasthma der hohe Preis nur gerechtfertigt ist bei Unverträglichkeit gegen inhalative kurzwirksame Betasympathomimetika.

3. Verfahrensablauf

3.1 Beauftragung des IQWiG

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Plenumssitzung am 18.01.2005 beschlossen, das IQWiG mit der Nutzenbewertung von „Behandlungsfeldern: Diabetes mellitus Typ 1, Diabetes mellitus Typ 2, Bluthochdruck, Asthma bronchiale, Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Demenz, Depression“ zu beauftragen. Die Beauftragung erfolgte am 22.02.2005.

3.2 Abschlussbericht A05-14

Das IQWiG hat am 15.März 2006 seinen Bericht A05-14 zu „Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Asthma Brochiale (Version 1.0) fertig gestellt und am 17.05.2006 veröffentlicht. Das IQWiG bewertet auf der Grundlage des § 35b Abs. 1 und 2 SGB V den Nutzen von Arzneimitteln und leitet diese dem Gemeinsamen Bundesausschuss als Empfehlung zur Beschlussfassung nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 zu.

Das IQWiG hat seinen Bericht zur Nutzenbewertung gemäß Methoden (Version 1.0 vom 1. März 2005) erstellt und ein Stellungnahmeverfahren durchgeführt sowie die Stellungnahmen ausgewertet.

In der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 6. September 2006 lag zur Beratung ein Entwurf eines Therapiehinweises zu Montelukast unter Einbeziehung einer erweiterten Zulassung für und neuerer Studien an Kindern vor.

3.3 Einbeziehung neuerer Studien an Kindern in den Therapiehinweis - ergänzende Literatur-Recherche

Die wissenschaftliche Grundlage der Stellungnahme zu Kindern war eine Recherche, die ursprünglich in Medline am 10. August 2006 im Anschluss an den IQWiG-Bericht der Jahre 2005 bis 2006 durchgeführt wurde. Diese ergab 32 Treffer, hierunter fanden sich sechs zusätzlich aktiv-kontrollierte randomisierte Studien. Diese wurden extrahiert nach folgenden Parametern: eingeschlossene Patienten, ausgewertete Patienten, Alter, Design, Dauer der Studie, Vergleichbarkeit der Gruppen, Intention-to-treat-Auswertung, Verum, Vergleichsmedikation, randomisiert, verblindet, Concealment, Fallzahlplanung, primäre Outcome-Parameter, Ergebnisse primärer Outcome-Parameter, p-Wert, 25%-CI, Nebenwirkungen, wichtigste sekundäre Outcome-Parameter, weitere Ergebnisse.

In der Zwischenzeit wurde noch mehrfach recherchiert. Die Recherche in den Datenbanken Medline und Embase (zuletzt am 18.07.2007) sowie Cochrane Controlled Trials (zuletzt am 17.07.2007) wurde vereinfacht und unter folgender Recherchestrategie durchgeführt:

s MONTELUKAST/BI

s ASTHMA/BI

=> s (child or children)

=> s (trial or study)

=> s not review?

s not animal/ BI

=> s (2005-2007/py)

Darüber hinaus wurden, um eine standardisierte Datenbasis einzuhalten, die im IQWiG-Bericht geschilderten Recherchestrategien in den gleichen Datenbanken (Medline, Embase und Cochrane Controlled Trials) durchgeführt, in Medline und Embase zuletzt am 03.09.2007 und in Cochrane am 17.07.2007.

Ausgewertet wurden Studien zu Kindern, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- Kinder
- Asthma
- Behandlung mit Montelukast
- RCT
- Vergleichsmedikaton: etablierter Standard beim Asthma

Ausschlusskriterien waren:

- Erwachsene

- In-vitro-/In-vivo-Untersuchungen
- keine klinischen Outcome-Parameter
- anderes Design als RCT
- andere Sprache als Deutsch oder Englisch
- andere Erkrankung
- placebokontrollierte Studien

Auf diese Art und Weise wurden folgende Studien zu Kindern gefunden:

~ Karaman, O.; Arli, O.; Uzuner, N. et al.: The effectiveness of asthma therapy alternatives and evaluating the effectivity of asthma therapy by interleukin-13 and interferon gamma levels in children, in: Allergy Asthma Proc. 28 (2007), S. 204-209.

~ Ng, D.K.; Chan, C.H.; Wu, S. et al.: Oral montelukast versus inhaled budesonide in children with mild persistent asthma: a pilot study, in: H K J. Paediatr. 12 (2007), S. 3-10.

Garcia Garcia, M.L.; Wahn, U.; Gilles, L. et al.: Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study, in: Pediatrics 116 (2005), S. 360-369.

Ostrom, N.K.; Decotiis, B.A.; Lincourt, W.R. et al.: Comparative efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate and montelukast in children with persistent asthma, in: J. Pediatr. 147 (2005), S. 213-220.

Zeiger, R.S.; Szefler, S.J.; Phillips, B.R. et al.: Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma, in: J. Allergy Clin. Immunol. 117 (2006), S. 45-52.

Szefler, S.J.; Phillips, B.R.; Martinez, F.D. et al.: Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma, in: J. Allergy Clin. Immunol. 115 (2005), S. 233-242.

Becker, A.B.; Kuznetsova, O.; Vermeulen, J. et al.: Linear growth in prepubertal asthmatic children treated with montelukast, beclomethasone, or placebo: a 56-week randomized double-blind study, in: Ann. Allergy Asthma Immunol. 96 (2006), S. 800-807.

Hung, C.-H.; Li, C.-Y.; Lai, Y.-S. et al.: Discrepant clinical responses and blood chemokine profiles between two non-steroidal anti-inflammatory medications for children with mild persistent asthma, in: Pediatr. Allergy Immunol. 16 (2005), S. 306-309.

Sorkness, C.A.; Lemanske, R.F.; Mauger, D.T. et al.: Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: The Pediatric Asthma Controller Trial, in: J. Allergy Clin. Immunol. 119 (2007), S. 64-72.

~ Kondo, N.; Katsunuma, T.; Odajima, Y. et al.: A randomized open-label comparative study of montelukast versus theophylline added to inhaled corticosteroid in asthmatic children, in: Allergology Int. 55 (2006), S. 287-93.

- Jat, G.C.; Mathew, J.L.; Singh, M.: Treatment with 400 µg of inhaled budesonide vs 200 µg of inhaled budesonide and oral montelukast in children with moderate persistent asthma: randomized controlled trial, in: Ann. Allergy Asthma Immunol. 97 (2006), S. 397-401.

Studien zu Erwachsenen:

- Deykin, A.; Wechsler, M.E.; Boushey, H.A. et al.: Combination therapy with a long-acting □-agonist and a leukotriene antagonist in moderate asthma, in: Am. J. Respir. Crit. Care Med. 175 (2007), S. 228-234.
- Peters, S.P.; Anthonisen, N.; Castro, M. et al.: Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma, in: N. Engl. J. Med. 356 (2007), S. 2027-2039.
- American Lung Association Asthma Clinical Research Centers: Clinical trial of low-dose theophylline and montelukast in patients with poorly controlled asthma, in: Am. J. Respir. Crit. Care Med. 175 (2007), S. 235-242.

Insgesamt ergeben sich 14 Studien, davon drei zu Erwachsenen und elf zu Kindern. Die Studien wurden in einheitlichen Bögen extrahiert und von zwei Auswertern gegengelesen und im Unterausschuss diskutiert.

Die maßgeblichen Studien wurden in das Literaturverzeichnis aufgenommen, soweit der Text des Therapiehinweises konkret dazu Stellung genommen hat.

Die Extraktionsbögen wurden von einem zweiten Auswerter gegengelesen.

Die Ein-/Ausschlusskriterien sind wesentlich weiter gefasst als im IQWiG-Bericht, um der Gruppe der Kinder gerecht zu werden.

3.4 Einleitung eines schriftlichen Stellungnahmeverfahrens (Frist: 28.10.2006)

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. September 2006 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155) wie in der Anlage 6.2 aufgeführt beschlossen.

Mit Schreiben vom 27. September 2006 wurde den Stellungnahmeberechtigten nach § 92 Abs. 3a (s.6.1) SGB V bis zum 28. Oktober 2006 Gelegenheit zur Stellungnahme zum Entwurf des Therapiehinweises gegeben (Anhang 6.2).

3.5 Inkrafttreten des GKV-WSG -Einleitung eines erneuten Stellungnahmeverfahrens (Frist: 27.06.2007)

Vor dem Hintergrund der Änderungen im § 35b SGB V stellt sich die Frage, ob es nunmehr durch das GKV-WSG Erkenntnisse gibt, die in der Nutzenbewertung des IQWiG bisher nicht berücksichtigt worden sind und für die Entscheidung des G-BA bei der Umsetzung der Empfehlung von Bedeutung sind.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. April 2007 den Beschluss gefasst, ein erneutes Stellungnahmeverfahren zu dem Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinie für den Wirkstoff „Montelukast“ durchzuführen, um den Stellungnehmenden nach § 92 Abs. 3a SGB V Gelegenheit zu geben, ggf. bislang unberücksichtigte Erkenntnisse entsprechend dem GKV-WSG darzulegen.

Sitzung der UA/G-BA	Datum	Beratungsgegenstand
26. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	6. April 2006	Einrichtung einer AG zur Erstellung eines Entwurfs eines Therapiehinweises
19. Sitzung der AG AMR	18. Mai 2006	Beratung über die Erstellung eines Entwurfs eines Therapiehinweises unter Berücksichtigung der erweiterten Zulassung inkl. Recherche
30. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	6. September 2006	abschließende Beratung des Entwurfs eines Therapiehinweises zu Montelukast und Konsentierung der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
26. Sitzung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Abs. 5 SGB V	19. September 2006	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
36. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	8. März 2007	Beratung der eingegangenen Stellungnahmen und Konsentierung der Beschlussvorlage
32. Sitzung des G-BA in der Besetzung nach § 91 Abs. 5 SGB V	19. April 2007	Beschluss zur Einleitung eines erneuten Stellungnahmeverfahrens
40. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	12. Juli 2007	Beauftragung zur Auswertung der Stellungnahmen
43. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	11. Oktober 2007	Beratung der eingegangenen Stellungnahmen und Konsentierung der Beschlussvorlage

3.6 Beratung der eingegangenen Stellungnahmen

Nach § 92 Abs. 3a SGB V sind die Stellungnahmen der maßgeblichen Spitzenorganisationen in die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses mit einzubeziehen.

Bei der Erstellung des Therapiehinweises wurden die im Rahmen der Stellungnahmeverfahren eingegangenen Stellungnahmen sowie die eingereichte Literatur berücksichtigt.

3.6.1 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen mit Stellungnahmefrist: 28. Oktober 2006

Organisation	Eingangsdatum	Anmerkung
Stellungnahmeberechtigte		
Gesellschaft für Phytotherapie	19.10.2006	Keine inhaltliche Stellungnahme
VFA	27.10.2006	Anschreiben, Stellungnahme, Literatur
Nicht-Stellungnahmeberechtigte		
Uni Rostock, Prof. Dr. med. Virchow	27.10.2006	Anschreiben, Stellungnahme
Charité, Prof. Wahn	30.10.2006	Anschreiben inkl. Stellungnahme

Nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens eingegangen:

Gemeinsame Stellungnahme der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. und der Gesellschaft Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V.	Brief an den G-BA vom 02.11.2006

3.6.2 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen Stellungnahmefrist: 27. Juni 2007

Organisation	Eingangsdatum	Anmerkung
Stellungnahmeberechtigte		
VFA/MSD	27.06.2007	Anschreiben, Stellungnahme, Literatur

BPI	27.06.2007	Anschreiben, Stellungnahme
Nicht-Stellungnahmeberechtigte		
Dt. Atemwegsliga	25.06.2007	Anschreiben, Stellungnahme
Uniklinik Rostock	26.06.2007	Anschreiben, Stellungnahme

Nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens eingegangen:

DAAB	Mail an den G-BA vom 04.07.2007

Am 11. Oktober 2007 wird die Auswertung der Stellungnahmen zu Montelukast in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel vorgestellt und die Geschäftsstelle beauftragt, den Beschlussentwurf und die Tragenden Gründe für die Sitzung des Gemeinsamen Bundesausschusses am 15. November 2007 durchzuführen.

Der UA „Arzneimittel“ empfiehlt dem G-BA die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:

I. Die Anlage 4 nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinie wird um den Therapiehinweis zu Montelukast gemäß Anlage ergänzt.

4. Würdigung der Stellungnahmen

4.1 Stellungnahmeverfahren mit Frist bis 28.Oktober 2006

4.1.1 Stellungnahme des Verbands der Forschenden Arzneimittelhersteller e. V. vom 27.10.2006

s. 4.2.2

4.1.2 Stellungnahme der Charité, Prof. Dr. U. Wahn, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Brief an Herrn Dr. Hess vom 27.10.2006

Darstellung der Einwände, soweit nicht bereits durch die Auswertung der Stellungnahme des VFA geschehen (s. 4.2.2).

- Einwand (1):

Vermisst wird jegliche differenzierte Betrachtung neuerer kontrollierter Studien bei Kindern.

Stellungnahme:

Die in der Literaturrecherche identifizierten Studien bei Kindern, die das IQWiG noch nicht bewertet hatte, wurden, wie aus dem Literaturverzeichnis erkennbar ist, bewertet, die Ergebnisse sind teilweise unter Wirksamkeit dargestellt.

Der Einwänder benennt auch keine einzige klinische Studie beziehungsweise keinen Aspekt, den er hier anders oder zusätzlich bewertet haben möchte.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (2):

Es erfolgt keine Differenzierung nach Phänotyp oder dem Alter der Kinder, eine kritische Bewertung nach den Auslösern von Asthmaexazerbationen wird mit keiner Zeile erwähnt.

Stellungnahme:

Eine Differenzierung nach Alter findet sich im zweiten Absatz der „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“, unter dem Kapitel „Kosten“, unter dem Kapitel „Indikationen“ und unter dem Kapitel „Wirksamkeit“.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (3):

Die Diskussion um Responder und Nichtresponder - Subgruppen - wird mit keiner Zeile erwähnt.

Stellungnahme:

Es ist korrekt, dass dieser Punkt nicht in Form einer Diskussion dargestellt wird. Das Ergebnis der bisherigen Erkenntnisse schlägt sich allerdings in der Zulassung nieder, die sich auf Kinder beschränkt, die Kortikosteroide nicht inhalieren können. Man könnte allerdings überlegen, den Aspekt unter Wirksamkeit aufzuführen.

Beschluss

Ausführung zum Bereich Responder/Nichtresponder im Kapitel „Wirksamkeit“, letzter Absatz, vorletzter Satz:

„vergleichbaren Nebenwirkungen. Szefler untersuchte Kinder im Alter von 6 bis 17 Jahren und fand, dass 23 % der Kinder ausschließlich auf Fluticason ansprachen und nur 5 % ausschließlich auf Montelukast ansprachen. Primärer Auswertungspunkt war die FEV_1. Die Längenwachstumsrate …“

4.1.3 Stellungnahme der Universität Rostock, Prof. Dr. med. J. Christian Virchow Jr., Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, vom 27.10.2006

Darstellung der Einwände, soweit nicht bereits durch die Auswertung der Stellungnahme des VFA (s. 4.2) geschehen.

- Einwand (1):

Die bislang gepflegte Vorstellung, dass inhalative kurzwirksame Beta-2-Agonisten Therapie der Wahl des Belastungsasthmas sein sollen, ist unter Sicherheitsaspekten nicht unproblematisch. Aus Sicht des Arztes haben Überlegungen zum Wohl des Patienten Vorrang zu Kostenüberlegungen.

Stellungnahme:

Eine Literatur zu diesem Aspekt gibt der Einwänder nicht an.

Zu bedenken ist, dass Belastungsasthma häufig Ausdruck einer nicht adäquaten Therapieführung ist (siehe VFA).

Darüber hinaus folgt der Therapiehinweis im Wesentlichen der Einschätzung der nationalen Versorgungsleitlinie und den Leitlinien für Kinder und Erwachsene jeweils von GINA.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (2):

Inhalative Kortikosteroide sind erst ab einem Alter von vier Jahren zugelassen, die Ausnahmen, die ab einem Alter von > 6 Monate zugelassen sind, sind außerordentlich teuer und finden sich in der tabellarischen Aufstellung nicht.

Stellungnahme:

Unter dem Kapitel „Kosten“ sind alle Kosten aufgeführt und die Berechnungsgrundlage angegeben. Wenn Festbeträge vorhanden waren, erfolgte die Berechnung nach diesem Satz. Eine Berechnung für alle Altersstufen mit differenziertem Zulassungsstatus gibt es auch in den bereits oben genannten Leitlinien nicht. Sie entspricht auch nicht der ärztlichen Praxis.

Im Übrigen ist darauf hinzuweisen, dass die Fachinformation des budesonidhaltigen Arzneimittels Pulmicort® 0,5 mg/2 ml Suspension unter Dosierung Folgendes aufführt:

„In der Regel sollte die Tageshöchstdosis bei Säuglingen ab dem 6. Monat, Kleinkindern sowie Kindern bis zu 12 Jahren 2 mg Budesonid (…) und bei Jugendlichen über 12 Jahre und Erwachsenen 4 mg Budesonid (…) nicht überschreiten."

Insofern ist davon auszugehen, dass zumindest dieses Präparat für die Indikation zugelassen ist.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (3):

Die Auflistung der billigsten Kortikosteroide ist zu einfach. Als Therapiealternative steht zum Beispiel noch Fluticason-Fertiginhalat ab zwei Jahren für die empfohlene Indikation zur Verfügung, die sich aus der Preisaufstellung nicht widerspiegelt. Die angeführten Dosieraerosole, insbesondere auch bei Kindern, können frühestens ab vier Jahren eingesetzt werden.

Stellungnahme:

Es wurde nicht das billigste Kortikosteroid genommen, sondern der Festbetrag. Der Stellungnehmer gibt nicht an, welches Fluticason-Präparat er hier meint, allerdings ist, wie oben bereits ausgeführt, Pulmicort 0,5 mg Suspension bereits für Kinder ab 6 Monaten mit dem Inhaltsstoff Budesonid zugelassen.

Die Preisberechnung kann nicht für jedes einzelne Präparat und für jede einzelne Altersstufe vorgenommen werden. Wie unter dem Kapitel „Kosten" dargelegt, wurden, wo immer möglich, Festbetragsregelungen genommen.

Die zuvor erwähnten Leitlinien benennen Budesonid und Beclometason als Referenzkortikosteroid.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (4):

Unter Kapitel „Wirkungen“ ist darauf hinzuweisen, dass Montelukast pharmakologisch ein $CysLT_1$-Rezeptor-Antagonist ist. Es gibt noch andere CysLT-Rezeptoren, auf die Montelukast aber nicht wirkt.

Stellungnahme:

Die Stellungnahme unter „Wirkungen“ hält sich an die Fachinformation, hier erfolgt keine weitere Differenzierung.

Der Einwänder bringt auch keine weitere Stellungnahme beziehungsweise Literatur, um seine Aussagen zu untermauern.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (5):

Die Feststellung, dass es keine Untersuchung gibt, die Montelukast/ICS versus ICS in einer höheren Dosierung bei Patienten mit leichtem bis mittelgradigem Asthma geprüft haben, ist falsch (Price 2003).

Stellungnahme:

Die Studie von Price verglich Montelukast in der Kombination mit ICS gegen eine doppelte Dosierung gegen ICS, allerdings wurde sie vom IQWiG ausgeschlossen, da sie einen „hohen Anteil von Patienten mit schwerem Asthma einschloss“.

Siehe Stellungnahme zum VFA.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (6):

Beim Vergleich Montelukast zu Salmeterol wird unkritisch darauf hingewiesen, dass die Kombinationstherapie mit Salmeterol durchgängig wirksamer sei, auf Studien wird nicht verwiesen.

Stellungnahme:

Auf Einzelstudien wurde nicht verwiesen, da sie bereits im IQWiG-Bericht zitiert und analysiert wurden. Der Einwänder selbst benennt hier keine Literatur.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (7):

Auch wenn dem Autor keine Vergleichsstudien zu Formoterol oder Theophyllin bekannt sind, so gibt es doch Vergleichsstudien zu Cromoglycat. Neben der Wirkung fiel die Patientenpräferenz in dieser Studie an Kindern zugunsten von Montelukast aus.

Stellungnahme:

Eine Quelle wird nicht genannt.

Cromoglycat spielt gemäß Leitlinie in der Erwachsenentherapie des Asthmas keine Rolle mehr und ist auch von sehr niedriger Relevanz in Leitlinien zu Kindern.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (8):

Für Kinder gibt es eine Vergleichsstudie von Montelukast mit Salbutamol. Auswertungsparameter war FEV_1, welches vom IQWiG als nicht relevant eingeschätzt wurde. Insofern ist das IQWiG zu einer Fehleinschätzung gekommen, welche ungeprüft dann in einer fehlerhaften Einschätzung des Therapiehinweises gemündet hat.

Stellungnahme:

Der Einwänder benennt keine Literaturstelle hierzu. Auch in der Anhörung, wie sie im IQWiG-Bericht wiedergegeben wurde, wurde von ihm kein entsprechender Literaturhinweis gefunden.

In einer orientierenden Recherche in Medline unter der Verknüpfung von Montelukast mit Salbutamol und Kinder beziehungsweise Kindern am 31.01.2007 bei STN fand sich die Studie von Koray. Hier wurde Montelukast oder Placebo zusätzlich zu Salbutamol verabreicht. Insofern handelt es sich nicht um eine direkt vergleichende Untersuchung von Montelukast zu Salbutamol, sondern um eine placebokontrollierte Studie im Vorschulalter.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (9):

Die Stellungnahme, dass Patienten mit Analgetikaintoleranz auch unter der Behandlung mit Montelukast die Einnahme von ASS und anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika vermeiden sollten, ist prinzipiell korrekt, verunsichert aber beispielsweise Patienten, die unter einer Acetylsalicylsäure-Desaktivierung stehen und selbstverständlich ihre laufende Desaktivierung fortführen müssen. Vielmehr wäre der Hinweis angemessen gewesen, dass bei Patienten mit Analgetika-Intoleranz die Behandlung mit Montelukast nicht vor der potenziell deletären Wirkungen nichtsteroidaler Antiphlogistika schützt (es gibt Daten dafür, dass es zumindest einen partiellen Schutz vermittelt).

Stellungnahme:

Die Daten benennt der Einwänder nicht. Die Passage in dem Entwurf zum Therapiehinweis stammt aus der Fachinformation des Herstellers.

Beschluss

Keine Änderung.

4.1.4 Gemeinsame Stellungnahme der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. und der Gesellschaft Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V. nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens, Brief an den G-BA vom 02.11.2006

- Einwand (1):

Montelukast ist die derzeit einzige kortikoidfreie Alternative zur Therapie der Stufe 2 eines Kindes oder Jugendlichen mit Asthma. Trotz der relativen Therapiesicherheit der inhalativen Kortikosteroide gibt es vereinzelt pädiatrische Patienten, die auf inhalierte Steroide mit signifikanten Nebenwirkungen, insbesondere Wachstumsdepression, reagieren, sodass aus medizinischer und auch aus elterlicher/psychologischer Sicht hier außer Montelukast kein „Controller-"Medikament zur Verfügung steht.

Stellungnahme:

Daten zu diesen Kindern werden nicht vorgelegt. Allerdings ist es durchaus vorstellbar, dass es Nebenwirkungen gibt, die auch zu erheblichen Wachstumsverzögerungen führen. Hierbei stellt sich aber immer differenzialdiagnostisch auch die Frage, inwieweit eventuelle andere Faktoren wie Infektionen, inadäquat geführtes Asthma etc. an einer Wachstumsverzögerung (mit-)beteiligt sind. Insbesondere wenn keine oder in inadäquater Weise oder Dosierung Kortikosteroide gegeben werden, ist die therapeutische Führung und psychologische Stützung der Eltern eine oft schwierige ärztliche Aufgabe, die aber im Sinne der Kinder sicherlich prioritär ist.

Die Zulassung ist beschränkt auf Kinder, die Kortikosteroide nicht inhalieren können. Man kann diesen Passus beschränkend auf die Inhalation lesen oder auch die Kortikoidinhalation zusammenfassend bewerten, dann wären Nebenwirkungen miterfasst. Letzteres ist medizinisch sinnvoll.

Siehe hierzu auch die Stellungnahme des VFA.

Beschluss

Siehe Stellungnahme des VFA.

- Einwand (2):

Für Kinder bis zu 4 Jahren ist kein modernes inhalatives Kortikosteroid zugelassen, junge Kinder müssen folglich mit veralteten Präparaten wie Beclometason, die zunehmend obsolet werden, behandelt werden.

Stellungnahme:

Der Stellungnehmer verweist selbst auf die Leitlinien der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, der Entwicklungsstufe 2, letzte Überarbeitung 2006. Zu den neueren ICS wie Fluticason findet sich „gute Datenlage, keine Langzeitnebenwirkungen“, ebenso wie zu Budesonid, während zu Beclometason 400 µg pro Tag sich der Hinweis auf eine mögliche Wachstumsretardation findet und zu Beclometason Lösung die Anmerkung „wenig Sicherheitsdaten“. Zu Mometason und Ciclesonide wird beide Male ausgeführt: „Keine ausreichenden klin. Daten bei Kindern <12 J.“.

Beclometason und Budesonid gelten als Referenzkortikosteroide auch in der nationalen Versorgungsleitlinie und GINA für Kinder. Insofern ist dieses Argument nicht nachvollziehbar.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (3):

In der Arbeit von Szefler, die auch vom G-BA zitiert wird, wurde gefunden, dass 5 % der Patienten ausschließlich auf Montelukast ansprechen. Wenn die Verordnungsfähigkeit von Montelukast, wie im Entwurf vorgesehen ist, praktisch ausgeschlossen werden würde, stände für die letztgenannte Gruppe keine Therapiealternative zur Verfügung. Wegen der hohen Raten von Non-Respondern auf Leukotrienrezeptorantagonisten muss beim Einsatz von Montelukast eine Überprüfung der Effektivität spätestens nach drei bis sechs Wochen gefordert werden, siehe auch S2-Leitlinie.

Stellungnahme:

Durch eine Öffnung für Kinder, die Nebenwirkungen haben beziehungsweise nicht inhalieren können, würde man diesem Problem entgehen.

Methodisch sei allerdings darauf hingewiesen, dass in der Studie von Szefler als primärer Ansprechparameter FEV_1 genommen wurde, welches, wie bekannt, ein, wenn auch weit verbreiteter, Surrogatparameter ist mit jedoch großer Varianz.

Die Überprüfung der Effektivität einer Asthmatherapie bei Kindern erst nach drei bis sechs Wochen erscheint lediglich bei ausgesprochen stabilen Verläufen gerechtfertigt. Üblich ist, dass alle Patienten, auch Kinder, sich selbst kontrollieren. Die Überprüfung gilt für alle Therapieverfahren.

Siehe hierzu auch die Stellungnahme des VFA.

Beschluss

Siehe hierzu auch die Stellungnahme des VFA.

- Einwand (4):

Bei der Therapieintensivierung über die Monotherapie hinaus mit inhalativen Steroiden wird die Kombination mit langwirksamen Betamimetika (LABA) empfohlen. Aufgrund jüngerer Studien sollte bei Kindern die Kombinationstherapie mit LABA aber nur mit äußerster Vorsicht betrieben werden (siehe SMART-Studie sowie zusätzlich die Metaanalyse von Bisgaard 2003).

Stellungnahme:

LABA sind im Therapiehinweis für Kinder nicht tangiert, die Kombination mit LABA bezieht sich ausdrücklich auf Erwachsene.

Im Übrigen ist darauf hinzuweisen, dass LABA auch für das Kindesalter zugelassen sind. Die gerade veröffentlichte Studie von Sorkness zeigt eine Überlegenheit der Monotherapie mit Fluticason 2 x täglich gegenüber der Kombination von Fluticason 1 x täglich und Salmeterol 2 x täglich. Beides war Monteluklast überlegen. Verberne 1998[1] konnte keinen zusätzlichen Effekt von Salmeterol nachweisen.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (5):

1 Verberne, A.A.; Frost, C.; Duiverman, E.J. et al.: Addition of salmeterol versus doubling the dose of beclomethasone in children with asthma, in: Am. J. Respir. Crit. Care Med. 158 (1998), S. 213-219.

Die vorliegenden Studien zum positiven Effekt von inhalativen Steroiden, aber auch zum positiven Effekt von Montelukast wurden nicht berücksichtigt.

Stellungnahme:

Der Einwänder nennt keine Studien, die nicht berücksichtigt wurden. Studien, die sich mit dieser Thematik auseinandergesetzt haben, wurden, wie in der Stellungnahme zum VFA dargestellt, berücksichtigt.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (6):

Die Empfehlungen des G-BA, prophylaktisch kurzwirksame Betamimetika zu applizieren, lässt sich so nicht auf junge Kinder anwenden, die spontan toben wollen.

Stellungnahme:

Siehe hierzu Stellungnahme zum VFA.

Belastungsasthma ist, wie auch dort dargestellt, zumeist Ausdruck einer nicht adäquaten Asthmakontrolle und bedarf primär der Überlegung in Hinsicht auf Modifizierung des Therapieregimes.

Kurzwirksame Betasympathomimetika sind auch im Kindesalter unverzichtbare Reliever. Montelukast oder inhalative Kortikosteroide gehören zu den so genannten „Controllern“. In der genannten Leitlinie sind, wie auch in anderen Leitlinien, inhalative raschwirksame Beta-2-Sympathomimetika als einzige Therapie der Stufe 1 die Therapie der Wahl, eine Dauertherapie ist auf dieser Stufe nicht vorgesehen.

Damit sind inhalative raschwirksame Betasympathomimetika Therapie der Wahl, zu denen die Leitlinie alternativ Anticholinergika, zum Beispiel Ipratropiumbromid, oder Theophyllin in Lösungen benennt.

In der aktualisierten GINA-Leitlinie wird festgehalten, dass Kinder jeden Alters unter Anwendung des entsprechenden Hilfsmittels inhalieren können, siehe Stellungnahme zum VFA.

Montelukast ist zugelassen als Controller in Kombination mit Kortikosteroiden ab einem Alter von zwei Jahren. Generell kann die Inhalation von kleinen Kindern, die ja nicht nur beim Asthma, sondern auch bei anderen Erkrankungen wie zum Beispiel der Mukoviszidose oft unverzichtbar ist, über weiche Masken erfolgen.

Da die Inhalation und ihre sachgerechte Anwendung von überragender Bedeutung für die Therapie sind, gibt es Schulungsprogramme für Kinder mit Asthma und zwar auch für Vorschulkinder (letztes Kindergartenjahr und erstes Grundschuljahr), beispielsweise das Luftiku(r)s-Konzept[2] und auch entsprechende Qualitätssicherungsvorschläge der Arbeitsgemeinschaft Asthmaschulung im Kinder- und Jugendalter e. V.[3], die hier die jüngste Altersgruppe von fünf bis sieben Jahre benennt. Insofern kann dem Einwand nicht gefolgt werden.

Beschluss:

Keine Änderung.

4.2 Stellungnahmeverfahren mit Frist bis 27.Juni 2007

4.2.1 Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. vom 27.06.2007

- Einwand (1):

Der G-BA hat verbindliche Konkretisierungen der gesetzlichen Anforderungen in der G-BA-Verfahrensordnung gemäß § 91 Abs. 3 Nr. 1 SGB V festzulegen, bevor er eine Überprüfung der Empfehlungen durchführt.

Stellungnahme:

Nach § 35b Abs. 2 Satz 1 SGB V werden die Nutzenbewertungen des Instituts zu Arzneimitteln dem G-BA als Empfehlungen zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie zugeleitet.

---

2 Brockmann, G.; Wegner, R.E.: Familenorientiertes Asthmatraining: Schulungskurse für asthmakranke Kinder nach dem Luftiku(r)s-Konzept, 3. Aufl., Stuttgart: Enke, 1998.

3 Arbeitsgemeinschaft Asthmaschulung im Kindes- und Jugendalter e.V.: Qualitätssicherung in der Asthmaschulung von Kindern und Jugendlichen, München [u.a.]: Zuckschwerdt, 2001.

Aus dem Verweis in § 35b Abs. 2 Satz 1 SGB V auf § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V wird deutlich, dass die Bewertungen des IQWiG dem G-BA als fachliche Grundlage für Beschlüsse zu den AMR dienen sollen. Maßstab für Entscheidungen zu den AMR ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Zur Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse greift der G-BA in seiner Verfahrensordnung auf die außerrechtliche Systematik der evidenzbasierten Medizin zurück, die sich in der medizinischen Wissenschaft als geeignetes Verfahren zur Überprüfung der Wirksamkeit und des Nutzens medizinischer Verfahren durchgesetzt hat.

§ 20 Abs. 2 der Verfahrensordnung bestimmt für die Gesamtbewertung im Versorgungskontext, dass der Nutzen einer Methode durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen ist. Diese sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I mit patientenbezogenen Endpunkten sein (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität). Insoweit steht § 20 Abs. 2 VerfO mit den Anforderungen in Einklang, die das SGB V an die Beurteilung des Nutzens von Arzneimitteln stellt.

So bestimmt § 35 Abs. 1b Satz 4 SGB V in grundsätzlicher Weise für die Beurteilung eines „therapierelevanten höheren Nutzens“ eines Arzneimittels gegenüber anderen Arzneimitteln einer Wirkstoffgruppe, dass der Nachweis des Nutzens insbesondere durch Bewertung von klinischen Studien der evidenzbasierten Medizin erfolgt, soweit diese Studien allgemein verfügbar sind oder gemacht werden und ihre Methodik internationalen Standards entspricht. Dabei sind vorrangig klinische Studien, insbesondere direkte Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoff-Gruppe mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, zu berücksichtigen. § 20 VerfO und § 35 Abs. 1b SGB V stellen somit miteinander in Einklang stehende Anforderungen an die Nutzenbewertung von medizinischen Behandlungsweisen. § 20 Abs. 2 Verfahrensordnung kann somit als Grundsatznorm auch für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln angesehen werden.

Hinsichtlich der grundsätzlichen Forderung nach dem Vorliegen von wissenschaftlicher Evidenz der Stufe 1 für die sichere Beurteilung des Nutzens von Arzneimitteln stimmen das Methodenpapier und die Verfahrensordnung einschließlich der gesetzlichen Grundlagen zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35 Abs. 1b Sätze 4 u. 5 SGB V überein. Die Einbeziehung von anderem wissenschaftlichen Erkenntnismaterial, insbesondere niedrigerer Evidenzstufen, erweist sich dagegen unter Berücksichtigung des Rechtsgedankens des § 35 Abs. 1b Sätze 4 und 5 SGB V als die Ausnahme und ist nur dann geboten, soweit es aus methodischer Sicht erforderlich ist. Eine Verpflichtung zur

Berücksichtigung von darüber hinausgehendem Erkenntnismaterial, insbesondere HTA-Berichten etc., lässt sich dem Gesetz nicht entnehmen.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand (2):

Für sämtliche Entscheidungen des G-BA zur Arzneimittelregulierung ist die EU-Transparenzrichtlinie anzuwenden.

Stellungnahme:

Die EU-Transparenzrichtlinie findet auf das Verfahren zur Erstellung von Therapiehinweisen nach § 92 Abs.2 Satz 7 SGB V keine Anwendung; bei dem Therapiehinweis handelt es sich weder um eine Positivliste im Sinne des Art. 6, noch um eine Negativliste im Sinne des Art.7 Richtlinie 89/105 EWG.

Mit der Regelung in § 92 Abs.2 Satz 7 SGB V wird der G-BA nicht ermächtigt, konstitutiv über die Verordnungsfähigkeit eines Arzneimittels zu entscheiden dergestalt, dass die Verordnungsfähigkeit des Arzneimittels zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen davon abhängt, dass es zuvor in einem Therapiehinweis aufgenommen worden ist. § 92 Abs.2 Satz 7 SGB V enthält lediglich eine Ermächtigung, das Nähere zu den Modalitäten einer wirtschaftlichen Versorgung der Versicherten mit Arzneimitteln durch den Vertragsarzt in Therapiehinweisen zu regeln, mithin regelt die Norm lediglich das "Wie", nicht aber das "Ob" der Arzneimittelversorgung. Die Voraussetzungen für eine Positivliste im Sinne des Art. 6 Richtlinie 89/105 EWG sind somit nicht erfüllt.

Der Therapiehinweis stellt auch keine Negativliste dar (Art. 7 Richtlinie 89/105 EWG). Denn die Regelung in § 92 Abs.2 Satz 7 SGB V enthält keine Ermächtigung zum Ausschluss von Arzneimitteln von der vertragsärztlichen Versorgung.

Eine andere Beurteilung ergibt sich auch nicht aus dem in dieser Regelung enthaltenen Verweis auf die Regelungen in § 92 Abs.1 Satz 1 3.Halbsatz SGB V. Soweit diese Vorschrift bei dem Erlass von Therapiehinweisen für entsprechend anwendbar erklärt wird, bedeutet das, dass Therapiehinweise Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln enthalten können, die das Entscheidungsermessen des Vertragsarztes bei der Auswahl zwischen mehreren zur Verfügung stehenden Behand-

lungsalternativen einschränken. Das ändert jedoch nichts an dem empfehlenden Charakter von Therapiehinweisen. Daraus folgt, dass der Inhalt eines Therapiehinweises zwar vom Arzt zu beachten ist, ihn aber nicht in jedem Fall strikt bindet.

Der Therapiehinweis enthält somit kein Verbot des Einsatzes des teureren Arzneimittels Montelukast im Sinne eines Verordnungsausschlusses, sondern Vorgaben zur wirtschaftlichen Verordnung dieses Arzneimittels, von denen der Vertragsarzt gegebenenfalls auch abweichen darf.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand (3):

Der G-BA hat seine Entscheidung anhand objektiv nachprüfbarer Kriterien zu begründen, dieser Begründungspflicht hat er nicht hinreichend entsprochen.

Stellungnahme:

Der Einwand ist unbegründet. Die Aussagen des Therapiehinweises zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Montelukast, zur Indikation, Wirkungen Wirksamkeit und Risiken gründen auf der Auswertung des im Literaturverzeichnis aufgeführten wissenschaftlichen Erkenntnismaterials. Zum Teil wird auf einzelne Unterlagen sogar namentlich Bezug genommen. Der Inhalt dieser Literatur, z.B. die zitierten Leitlinien der Fachgesellschaften, darf bei dem betroffenen Unternehmen als bekannt vorausgesetzt werden. Anhand der Literatur können somit die Verordnungsempfehlungen inhaltlich nachvollzogen werden.

Beschluss:

Keine Änderung

- Einwand (4):

Die Ergebnisse der ergänzenden Recherchen (zu Kindern) sowie Kriterien und Methodik wurden weder veröffentlicht noch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zugänglich gemacht, von daher ist eine Prüfung des Therapiehinweises nicht möglich.

Stellungnahme:

In den Erläuterungen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 19. April 2007 wird unter 2. im zweiten Absatz auf eine systematische Literaturrecherche hingewiesen, insofern trägt der Einwand nicht.

Es wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss in genau den gleichen Datenbanken nach genau den gleichen Stichwörtern wie vom IQWiG recherchiert. Um aber der besonderen Problematik von Kindern gerecht zu werden, wurden zusätzlich die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien im Hinblick auf die Population „Kinder“ erweitert. Insgesamt sehen diese dann wie folgt aus:

Einschlusskriterien:

- Kinder
- Asthma
- Behandlung mit Montelukast
- RCT
- Vergleichsmedikation: etablierter Standard

Ausschlusskriterien:

- Erwachsene
- In-vitro-Untersuchung
- In-vivo-Untersuchung
- keine klinischen Outcome-Parameter
- anderes Design als RCT
- andere Sprache als Deutsch oder Englisch
- andere Erkrankung
- Placebostudie
- Dosisfindungsstudie

Beschluss:

Keine Änderung

- Einwand (5):

Ob der G-BA die ergänzende Nutzenbewertung überhaupt selbst hat durchführen dürfen oder ob er hier vielmehr einen Folgeauftrag an das IQWiG hätte vergeben werden müssen, ist unklar.

Stellungnahme:

Dem G-BA stehen zum Zwecke der Bewertung des therapeutischen Nutzens von Arzneimitteln grundsätzlich zwei Instrumente des wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns zur Verfügung: zum einen kann er das IQWiG mit der Bewertung von Arzneimittel beauftragen, zum anderen kann er die Bewertung aber auch selbst durchführen. Beide Vorgehensweisen stehen jedoch nicht in einem Ausschließlichkeitsverhältnis zueinander. Dies ergibt sich aus einer sich am Wortlaut sowie am Sinn und Zweck orientierenden Auslegung des § 35 b Abs.2 Satz 1 SGB V. Danach werden die Nutzenbewertungen des IQWiG dem G-BA als Empfehlung zur Beschlussfassung nach § 92 Abs.1 Satz 2 Nr. 6 SGB V zugeleitet. Der Begriff „Empfehlung“ bedeutet, dass die Nutzenbewertung unmittelbar keine rechtliche Wirkung im Hinblick auf die Entscheidung des G-BA entfaltet. Das Gesetz räumt dem G-BA somit im Hinblick auf die Umsetzung der Nutzenbewertung in die AMR einen eigenen Beurteilungsspielraum ein. Dabei hat der G-BA die Nutzenbewertung als Erkenntnisquelle seiner Entscheidung zugrunde zu legen; das schließt es jedoch nicht aus, dass er im Rahmen einer Gesamtbewertung im Versorgungskontext (vgl. § 20 VerfO) eigene, ergänzende Bewertungen vornehmen kann. Dies wurde in der Vergangenheit z.B. bei der Bewertung der kurz wirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2 von den Arzneimittelherstellern sogar ausdrücklich gefordert.

Entscheidend ist, dass die Methoden des wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns übereinstimmen. Dies ist in Bezug auf die Bewertung von Arzneimitteln der Fall. Soweit das IQWiG in seinem Methodenpapier bei der Beurteilung des therapeutischen Nutzens von Arzneimitteln grundsätzlich auf randomisierte kontrollierte Studien abstellt, entspricht das im Grundsatz den Anforderungen der Verfahrensordnung des G-BA an die Nutzenbewertung von medizinischen Behandlungsmethoden gemäß § 20 Abs. 2 VerfO. Diese Vorschrift gilt für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln entsprechend § 20 Abs. 2 der

Verfahrensordnung bestimmt für die Gesamtbewertung im Versorgungskontext, dass der Nutzen einer Methode durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen ist. Diese sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I mit patienten-bezogenen Endpunkten sein (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität). Da § 20 Abs. 2 der Verfahrensordnung als Grundsatznorm auch für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln gilt, stimmen das Methodenpapier und die Verfahrensordnung hinsichtlich der grundsätzlichen Forderung nach dem Vorliegen von wissenschaftlicher Evidenz der Stufe 1 für die sichere Beurteilung des Nutzens von Arzneimitteln überein. Die Einbeziehung von anderem wissenschaftlichen Erkenntnis-material, insbesondere niedrigerer Evidenzstufen, erweist sich dagegen unter Berücksichtigung des Rechtsgedankens des § 35 Abs. 1b Sätze 4 und 5 SGB V als die Ausnahme und ist nur dann geboten, soweit es aus methodischer Sicht erforderlich ist.

Wie unter dem Abschnitt 4.2.2.2; 1.2b) „Stellungnahme“ noch näher ausgeführt wird, wurden die Ein-/Ausschlusskriterien für die zusätzliche Literaturrecherche nach Studien zur Bewertung von Montelukast in der Monotherapie bei Kindern im Vergleich zum IQWiG-Bericht sogar wesentlich weiter gefasst, um der Gruppe der Kinder gerecht zu werden. Dadurch wird die Menge des auszuwertenden wissenschaftlichen Erkenntnismaterials potentiell erweitert, woraus sich wieder ein Vorteil für stellungnahmeberechtigte Organisationen oder Unternehmen ergibt.

Zusammenfassend ist somit festzustellen, dass die vom G-BA selbst vorgenommene Bewertung von Montelukast in der Monotherapie des Asthmas bei Kindern keinen Verstoß gegen die Anforderungen an ein faires, objektives und transparentes Verfahren begründet.

Beschluss:

Keine Änderung

4.2.2 Stellungnahme des Verbands der Forschenden Arzneimittelhersteller e. V. vom 26.06.2007, hier: Einwürfe, die in der Stellungnahme am 27.10.2006 eingebracht wurden

Die Stellungnahme des VFA vom 27.10.2006 ist Bestandteil des aktuellen Stellungnahmeverfahrens. Von daher sind alle Einwände noch einmal durchgegangen worden. Zu zwei damaligen Punkten ergibt sich Änderungsbedarf.

4.2.2.1 Übergeordnete Einwände

- Einwand (1):

Es wird nur ein einziges Arzneimittel für die Behandlung der Asthmatherapie herausgegriffen und nicht die gesamte Palette bewertet.

Stellungnahme:

Bei der Bestimmung des therapeutischen Stellenwertes eines Arzneimittels ist, selbst wenn es so scheint, als wenn nur ein Arzneimittel bewertet wird, ein Vergleich zu allen anderen therapeutischen Optionen notwendig. Insofern greift dieser Einwurf inhaltlich zu kurz.

Darüber hinaus ist die Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsgebotes zu einzelnen Wirkstoffen abzugrenzen von Leitlinien.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (2):

Es handelt sich um einen unzulässigen Eingriff in die ärztliche Therapiefreiheit sowie in Mitbestimmungsrechte der Patienten.

Stellungnahme:

Die Arzneimittel-Richtlinie hat das Ziel, das Wirtschaftlichkeitsgebot bei der Verordnung von Arzneimitteln zu konkretisieren. Nach der Rechtsprechung des BSG kennt weder das einfache Recht noch das Verfassungsrecht eine Therapiefreiheit in dem Sinne, dass Untersuchungs- oder Behandlungsmaßnahmen beliebig eingesetzt werden könnten. Soweit § 1 Abs. 2 der Bundesärzteordnung dem Arzt für die Ausübung seiner fachlich-ärztlichen Tätigkeit einen Freiraum zubilligt, ist dieser schon berufsrechtlich durch die Bindung an den medizinischen Standard und die Regeln der ärztlichen Kunst sowie durch die Rechte des Patienten auf Leben und körperliche Unversehrtheit und auf Information und Selbstbestimmung über Art und Umfang der medizinischen Versorgung begrenzt (ausführlich dazu: Francke, Ärztliche Berufsfreiheit und Patientenrechte, Stuttgart 1994, S 57, 62 ff). Für die vertragsärztliche Tätigkeit gelten zusätzliche Schranken. Wie jeder Arzt hat zwar auch der Vertragsarzt bei der Wahl der ihm geeignet erscheinenden

Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden einen Ermessensspielraum, so dass ihm die Krankenkasse in Fällen einer medizinisch vertretbaren Therapieentscheidung regelmäßig nicht entgegenhalten kann, dass eine andere Vorgehensweise zweckmäßiger gewesen wäre. Seine Entscheidungsfreiheit erfährt jedoch Einschränkungen, die sich aus den Erfordernissen einer beitragsfinanzierten, solidarischen Krankenversicherung und in Sonderheit aus dem sie beherrschenden Wirtschaftlichkeitsgebot ergeben. Das ist verfassungsrechtlich nicht zu beanstanden, denn es handelt sich um zulässige Regelungen der Berufsausübung zur Sicherung der finanziellen Stabilität des Systems der gesetzlichen Krankenversicherung (ständige Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts; vgl zuletzt: NZS 2000, 454 = ArztR 2000, 168 mwN; ferner SozR 2200 § 368e Nr 3; SozR 2200 § 368n Nr 16). Bestrebungen, das Wirtschaftlichkeitsgebot in einen Gegensatz zur Therapiefreiheit zu bringen, ist die Rechtsprechung deshalb stets entgegengetreten (Urteil des BSG vom 25.09.2000, Az.: B 1 KR 24/99 R, stellvertretend: BSG SozR 3-2500 § 106 Nr 15 S 90; vgl auch BSGE 73, 66 , 70 ff = SozR 3-2500 § 2 Nr 2 S 6 ff mwN; BSGE 63, 163 , 165 = SozR 2200 § 368p Nr 2 S 7 f).).

Entsprechendes gilt für den Anspruch des Versicherten.

Die Leistungspflicht der GKV besteht nicht uneingeschränkt für jede Art von medizinischer Versorgung; alle Behandlungsformen müssen vielmehr den in §§ 2 Abs 1, 12 Abs 1 und 28 Abs 1 SGB V für die gesamte GKV festgelegten Qualitäts- und Wirtschaftlichkeitskriterien genügen (BSGE 90, 289, 291 = SozR 4-2500 § 137c Nr 1; BSGE 81, 182, 187 = SozR 3-2500 § 109 Nr 5; BSG SozR 3-2500 § 92 Nr 12 S 71). Der Sachleistungsanspruch eines Versicherten aus § 2 Abs 2 Satz 1 SGB V wird vom Grundsatz her von zwei Seiten begrenzt (vgl auch Hart, MedR 1998, S 8, 12): Zum einen müssen Qualität und Wirksamkeit der Leistungen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen und den medizinischen Fortschritt berücksichtigen (§ 2 Abs 1 Satz 3 SGB V), zum anderen setzt das Wirtschaftlichkeitsgebot hinsichtlich der Zweckmäßigkeit, Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit der Leistungen Grenzen (§ 12 Abs 1 Satz 1 SGB V)

Das Wirtschaftlichkeitsgebot erfasst somit die gesamte vertragsärztliche Versorgung, gilt auch für die Verordnung von Arzneimitteln und bindet den Vertragsarzt unmittelbar. Aus dem Wirtschaftlichkeitsgebot leitet sich die Verpflichtung des Vertragsarztes ab, von zwei zur Behandlung einer Erkrankung gleichermaßen geeigneten Wirkstoffen grundsätzlich den preisgünstigeren zu verordnen, soweit nicht besondere Umstände (z.B. Unverträglichkeitsreaktionen) gegeben sind.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (3):

MSD beantragt eine ausführliche und auch mündliche Anhörung aller Sachverständigen vor dem Gemeinsamen Bundesausschuss, an dem MSD als Hersteller des Arzneimittels direkt beteiligt wird.

Stellungnahme:

Nach den Vorschriften der Verfahrensordnung steht es im Ermessen des zuständigen Unterausschusses, ob er über das gesetzlich vorgeschriebene Stellungnahmeverfahren nach § 92 Abs.3a SGB V hinaus eine mündliche Anhörung durchführt (vgl. § 35 Abs.1 VerfO). Vorliegend sah der Unterausschuss keinen Grund, ein zusätzliches mündliches Anhörungsverfahren durchzuführen.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (4):

Die empfehlende Natur des für sachgerecht erachteten Instruments eines Therapiehinweises steht in dem vorliegenden Entwurf aber dem zwingenden Charakter seiner Ausführungsbestimmung entgegen. Nirgendwo eröffnet der vorliegende Therapiehinweis dem Vertragsarzt einen echten Beurteilungsspielraum, sondern definiert abstrakt-generell und zwingend, wie der Arzt zu therapieren hat.

Stellungnahme:

Unter medizinischen Aspekten trägt dieser Einwand nicht. Der Therapiehinweis definiert den Stellenwert generell in der Therapie und steht weitgehend in Übereinstimmung mit der Zulassung und Leitlinien, einschließlich der aktuellen Leitlinie von GINA, revised 2006. Er eröffnet darüber hinaus die Möglichkeiten, insbesondere wenn die Therapie der Wahl nicht infrage kommt, Montelukast einzusetzen.

Im Übrigen führt der Einwänder selbst auf Seite 9 von 40 unter b) aus, dass „ein eigenständiger, wenn auch minimaler, Anwendungsspielraum zugestanden“ wird.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (5):

Die Empfehlung „nur bei Unverträglichkeit“ ist ein derart weitgehender Ausschluss, dass selbst bei nicht ausreichender Versorgung mit Betasympathomimetika dieser mit höherrangigem Recht, nämlich dem Grundrecht des Patienten auf eine körperliche Unversehrtheit, kaum vereinbar sein dürfte. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.2.2.2 Einwand 6.

Stellungnahme:

Die Empfehlung, wonach der Einsatz von Montelukast beim Belastungsasthma „nur bei Unverträglichkeit“ gegen inhalative kurz wirksame Betasympathometika gerechtfertigt sei, findet ihre Rechtsgrundlage in § 92 Abs.2 Satz 7 i.V.m. Abs.1 Satz 1 3. Halbsatz SGB V. Nach dieser Vorschrift ist der G-BA beauftragt, durch den Erlass von Therapiehinweisen das Wirtschaftlichkeitsgebot in Bezug auf die Verordnung von Arzneimitteln zu konkretisieren. Aus dem Wirtschaftlichkeitsgebot leitet sich die Verpflichtung des Vertragsarztes ab, von zwei zur Behandlung einer Erkrankung gleichermaßen geeigneten Wirkstoffen grundsätzlich den preisgünstigeren zu verordnen, soweit nicht besondere Umstände (z.B. Unverträglichkeitsreaktionen) gegeben sind (vgl. BSG, Urteil vom 31.5.2006, B 6 KA 13/05 R). Dem entspricht § 92 Abs.1 Satz 1 3.Halbsatz SGB V, soweit er bestimmt, dass der G-BA in den Arzneimittel-Richtlinien die Verordnung von Arzneimitteln einschränken kann, wenn insbesondere eine wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem therapeutischen Nutzen verfügbar ist.

Diese Voraussetzungen sind hier erfüllt. Nach den Ausführungen unter 4.1.6 a), „Stellungnahme“ sind kurzwirksame Betasympathomimetika als Therapie der Wahl zur Behandlung des Belastungsasthmas anzusehen; gegenüber diesen Arzneimitteln ist ein therapeutisch relevanter Zusatznutzen von Montelukast nicht nachgewiesen. Montelukast ist aber teurer als die kurzwirksamen Betasympathomimetika. Unter Anwendung der zuvor beschriebenen Grundsätze zum Wirtschaftlichkeitsgebot ist daher gerechtfertigt, in dem Therapiehinweis darauf hinzuweisen, dass kurzwirksame Betasympathomimetika zur Behandlung des Belastungsasthmas die günstigste Kosten/Nutzen-Relation aufweisen, mithin das teurere Montelukast nur bei Unverträglichkeit gegen diese Arzneimittel verordnet werden sollte.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (6):

Die Umdeutung des Therapiehinweises als Verordnungsausschluss wäre eine Ersetzung der bisherigen Ermessensausübung durch eine neue Ermessensentscheidung. Hierfür bedarf es einer erneuten Beschlussfassung des Entscheidungsgremiums.

Stellungnahme:

Der Therapiehinweis priorisiert Therapiekonzepte unter medizinisch-wissenschaftlichen Aspekten und sekundär nach dem Wirtschaftlichkeitsgebot. Er formuliert ausdrücklich keinen Ausschluss von Montelukast. Unter medizinischen Aspekten geht der Einwand hier fehl.

Die inhaltliche Stringenz der Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Montelukast steht mit höherrangigem Recht Einklang. Die Empfehlungen setzen lediglich um, was das Wirtschaftlichkeitsgebot vorgibt. Das Wirtschaftlichkeitsgebot erfasst die gesamte vertragsärztliche Versorgung, gilt auch für die Verordnung von Arzneimitteln und bindet den Vertragsarzt unmittelbar. Aus dem Wirtschaftlichkeitsgebot leitet sich die Verpflichtung des Vertragsarztes ab, von zwei zur Behandlung einer Erkrankung gleichermaßen geeigneten Wirkstoffen grundsätzlich den preisgünstigeren zu verordnen, soweit nicht besondere Umstände (z.B. Unverträglichkeitsreaktionen) gegeben sind. Diese Verpflichtung konkretisiert der Therapiehinweis durch Informationen zum Vergleich von Montekulast mit Wirkstoffen, die (auch) zur Erreichung identischer therapeutischer Ziele eingesetzt werden können. Der Therapiehinweis enthält kein Verbot des Einsatzes des teureren Arzneimittels Montelukast im Sinne eines Verordnungsausschlusses, sondern Vorgaben zur wirtschaftlichen Verordnung dieses Arzneimittels, von denen der Vertragsarzt gegebenenfalls auch abweichen darf. Am Beispiel des Therapiehinweises zu Clopidogrel, der vergleichbare Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise enthielt[4], hat das BSG in seiner Entscheidung vom 31.05.2006, B 6 KA 13/05 R herausgearbeitet, dass für derartige, vom Arzt zu beachtende, ihn aber nicht in jedem Fall strikt bindende Hinweise die allgemeine Ermächtigung des § 92 Abs 1 Satz 1 iVm Satz 2 Nr 6 und Abs 2 Satz 1 SGB V zum Erlass der Arzneimittelrichtlinien ausreichen.

4 In den "Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise" hieß es, angesichts der - mit Ausnahme von Subgruppen - fast identischen Wirksamkeit von Clopidogrel und ASS sowie der hohen Kosten "sollte die Indikationsstellung für Clopidogrel sehr restriktiv erfolgen" (vgl. BSG, Urteil vom 31.05.2006, B 6 KA 13/05 R).

Zudem hat der Gesetzgeber des AVWG durch die Änderung des § 92 Abs.2 SGB V klargestellt, dass Therapiehinweise des G-BA das Entscheidungsermessen des Vertragsarztes bei der Auswahl zwischen mehreren Arzneimitteln durch stringente Verordnungsempfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise einschränken können. Das ergibt sich aus der Regelung in Satz 7, die § 92 Abs.2 SGB V angefügt wurde. Der 2. Halbsatz dieser Regelung verweist auf die Regelungen in § 92 Abs.1 Satz 1 3.Halbsatz SGB V und erklärt sie für entsprechend anwendbar bei der Formulierung von Therapiehinweisen. Eine entsprechende Anwendung dieser Vorschriften bedeutet, dass Therapiehinweise verordnungssteuernde Hinweise in Form therapieeinschränkenden Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln enthalten können.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (7):

Montelukast ist nicht substituierbar durch andere Asthmamedikamente, da es einen anderen Wirkansatz hat.

Stellungnahme:

Die Frage einer Substitution oder Nichtsubstitution stellt der Therapiehinweis nicht.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (8):

Aus Gründen der Transparenz sind medizinische und wirtschaftliche Erwägungen als solche kenntlich zu machen.

Stellungnahme:

Medizinische und wirtschaftliche Erwägungen sind grundsätzlich nicht zu trennen. Prioritär sind medizinische Erwägungen und sekundär wirtschaftliche Erwägungen. Diesem trägt der Therapiehinweis Rechnung, indem er die Kosten ohne Bewertung darstellt und unter Wirksamkeit die Studienlage.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (9):

Ein grundloser Wechsel des Erkenntnisfindungsprozesses im Rahmen ein und desselben Bewertungsverfahrens verletzt elementare Anforderungen an ein faires, objektives und transparentes Verfahren. Vom Grundsatz her steht es dem G-BA sicherlich frei, den Erkenntnisfindungsprozess, welcher einem anstehenden Bewertungsverfahren zugrunde gelegt werden soll, selbst zu bestimmen, er kann das IQWiG beauftragen, muss es aber nicht. Allerdings, wenn der G-BA einmal eine Entscheidung über den maßgeblichen Erkenntnisfindungsprozess getroffen hat, ist im Sinne von Transparenz und Objektivität Kontinuität zu verlangen. Es hat dann eine Selbstbindung stattgefunden.

Stellungnahme:

Dergleiche Einwand wird auch vom BPI (vgl. Einwand 5) erhoben. Zur Vermeidung von Wiederholungen wird auf die Stellungnahme zu Einwand 5, s. 4.2.1, der Tragende Gründe verwiesen.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (10):

Der G-BA eröffnet das Verfahren mit einem Entwurf eines Therapiehinweises, dessen Begründung er nicht offen legt.

Stellungnahme:

Der Einwand ist unbegründet. Die Aussagen des Therapiehinweises zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Montelukast, zur Indikation, Wirkungen Wirksamkeit und Risiken gründen auf der Auswertung des im Literaturverzeichnis aufgeführten wissenschaftlichen Erkenntnismaterials. Zum Teil wird auf einzelne Unterlagen sogar namentlich Bezug genommen. Der Inhalt dieser Literatur, z.B. die zitierten Leitlinien der Fachgesellschaften, darf bei dem betroffenen Unternehmen als bekannt vorausgesetzt werden. Anhand der Literatur können somit die Verordnungsempfehlungen inhaltlich nachvollzogen werden.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (11):

Im Entwurf des Therapiehinweises findet sich im Text keinerlei Verweis auf das alphabetische Literaturverzeichnis im Anhang. Das erschwert die Nachprüfbarkeit erheblich.

Stellungnahme:

Das Literaturverzeichnis, so wie es in die Anhörung gegangen ist, ist in alphabetischer Reihenfolge. Zum Teil finden sich unter Wirksamkeit die Namen der Autoren. Dies ist allerdings nur dort durchgeführt worden, wo der Bezug eindeutig ist und insbesondere in dem Teil, der nicht auf dem IQWiG-Bericht oder der Fachinformation fußt. Ein Großteil der Studien, die das IQWiG bewertet hat, sind im Literaturverzeichnis nicht einzeln aufgenommen worden, da der IQWiG-Bericht eine maßgebliche Grundlage des Therapiehinweises war. Der Bericht ist zitiert. Die bisherigen Therapiehinweise sind in vergleichbarer Weise erstellt worden.

Eine Zuordnung wäre vermutlich für die Lesbarkeit deutlich erschwerend.

Da davon auszugehen ist, dass die Firma sämtliche Publikationen zu ihrem Präparat kennt, ist dieser Vorwurf von Industrieseite schwer nachvollziehbar.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (12):

In der Gesundheitsinformation zum IQWiG-Bericht zieht das IQWiG hieraus die Konsequenz, dass der Arzt zwischen beiden Medikamentenklassen wählen könne und den Patienten entsprechend aufzuklären habe.

Stellungnahme:

Die Gesundheitsinformation ist mittlerweile veröffentlicht worden, siehe aktuelle Stellungnahme zum VFA vom 26. Juni 2007

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (13):

Das Haftungsrecht ist der Wirtschaftlichkeitsprüfung vorgreiflich, insofern ist der Patient über risikoärmere Therapiealternativen aufzuklären.

Stellungnahme:

Risiken durch eine Therapie sind gegen Risiken durch den natürlichen Krankheitsverlauf abzuwägen und auf die spezielle Patientensituation abzustellen. Ansonsten siehe oben zum Verhältnis Evidenz und Wirtschaftlichkeit.

Darüber hinaus trifft es nicht zu, dass das Haftungsrecht der Wirtschaftlichkeitsprüfung vorgreift. Wie bereits ausgeführt, besteht die Leistungspflicht der GKV nicht uneingeschränkt für jede Art von medizinischer Versorgung; alle Behandlungsformen müssen vielmehr den in §§ 2 Abs 1, 12 Abs 1 und 28 Abs 1 SGB V für die gesamte GKV festgelegten Qualitäts- und Wirtschaftlichkeitskriterien genügen (BSGE 90, 289, 291 = SozR 4-2500 § 137c Nr 1; BSGE 81, 182, 187 = SozR 3-2500 § 109 Nr 5; BSG SozR 3-2500 § 92 Nr 12 S 71). Der Sachleistungsanspruch eines Versicherten aus § 2 Abs 2 Satz 1 SGB V wird vom Grundsatz her von zwei Seiten begrenzt (vgl auch Hart, MedR 1998, S 8, 12): Zum einen müssen Qualität und Wirksamkeit der Leistungen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen und den medizinischen Fortschritt berücksichtigen (§ 2 Abs 1 Satz 3 SGB V), zum anderen setzt das Wirtschaftlichkeitsgebot hinsichtlich der Zweckmäßigkeit, Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit der Leistungen Grenzen (§ 12 Abs 1 Satz 1 SGB V)

Beschluss

Keine Änderung.

4.2.2.2 Abschnitt: „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“

- Einwand (1):

Der Therapiehinweis entspricht formal nicht dem üblichen Aufbau. Ein gleichbleibender Aufbau aller Therapiehinweise ist zu präferieren. Der Beginn mit „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ anstatt, wie bei den bereits existierenden Therapiehinweisen, mit der sachlichen und wertfreien Wiedergabe der Indikation des jeweiligen Arzneimittels ist sachgerechter. Der Therapiehinweis zu Montelukast ist von daher eine Diskriminierung gegenüber anderen Therapiehinweisen.

Stellungnahme:

Auf der Webseite des Gemeinsamen Bundesausschusses finden sich auch Therapiehinweise älteren Datums. Der zu Botulinumtoxin aus dem Jahr 2005 beginnt mit dem Kapitel „Indikation“. Weitere sind 2005 dann nicht wegen des anhängigen Gerichtsverfahrens zu Clopidogrel in Kraft getreten.

Bereits der Therapiehinweis zum inhalierbaren kurzwirksamen Humaninsulin, publiziert im Bundesanzeiger am 14.01.2007, hat den geänderten Aufbau ebenso wie die noch nicht in Kraft getretenen zu Adalimumab und zu Teriparatid.

Im Unterausschuss wurde festgelegt, alle neuen Therapiehinweise diesbezüglich aufzubauen. Insofern ist dies keine Diskriminierung eines einzelnen Therapiehinweises.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (1.1):

Die Einwände richten sich gegen folgenden Satz:

„Montelukast ist im Erwachsenenalter weder zur Behandlung des Asthma - auch nicht des Belastungsasthma - noch der allergischen Rhinitis Therapie der Wahl.“

(1.1a):

Montelukast ist angezeigt bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradig persistierenden Asthma leiden, das mit einem inhalativen Kortikoid nicht ausreichend behandelt und das durch die bedarfsweise Anwendung von kurzwirksamen Betasympathomimetika nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann. Dies entspricht nationalen und internationalen Leitlinien. Es ist auch eine therapeutische Option beim leichten Asthma in der Monotherapie bei Kindern als Alternative zu inhalativen Steroiden

sowie beim mittelgradigen Asthma bei Kindern und Erwachsenen in Kombination mit einem inhalativen Steroid.

Als Beleg führt der VFA die Quellen 4, 6, 7, 8 und 12 an.

Stellungnahme:

Das Zitat 4 ist die Fachinformation von Singulair des Herstellers MSD mit Stand Mai 2006. Der erste Satz des Einwands gibt den ersten Satz des klinischen Anwendungsgebietes (Indikation) in der Fachinformation sachgerecht wieder. Er findet sich unter dem Kapitel „Indikation“ im ersten Absatz.

Das Zitat 6 ist die nationale Versorgungsleitlinie Asthma. Der Stand ist September 2005, also vor der neuen Fachinformation des Herstellers, die die erweiterte Indikation für Kinder aufführt. Insofern konnte diese Leitlinie die neue Zulassung für Kinder sowie Studien neueren Datums noch nicht berücksichtigen.

Sie war aber wesentliche Grundlage des Therapiehinweises, siehe Zitat 17, allerdings mit Stand Februar 2006 und damit aktueller als die vom Hersteller eingereichte.

Die Leitlinie führt zu Montelukast an, dass es beim Anstrengungsasthma nur eine weitere Option ist, während Mittel der Wahl kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika sind (Seite 18).

Die Versorgungsleitlinie führt in dem Stufenschema Montelukast in der Stufe 3 auf als alternative zu langwirksamen Beta-2-Mimetika oder als zusätzliche Option.

Zur Therapie bei Kindern und Jugendlichen wird Montelukast in den Stufen 2, 3 und 4 aufgeführt. In der Stufe 2 ist die Therapie der Wahl niedrig dosiertes ICS, Montelukast wird unter einer der alternativen Therapien geführt.

In der Stufe 3 und 4 wird es als eine Option neben anderen geführt. Es findet sich der Vermerk: „Bei Belastungsasthma als Monotherapie zugelassen, bei Kleinkindern (1-6 Jahre) ist Montelukast den langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika vorzuziehen, für Stufe 4 in Deutschland noch nicht zugelassen.“ (Seite 20). Hierzu ist anzumerken, dass das zugelassene Anwendungsgebiet sich beschränkt auf leichtes bis mittelgradig persistierendes Asthma, wie oben dargestellt, sowie bei Patienten zwischen 2 und 14 Jahren mit leichtem persistierenden Asthma und anderem. Insofern ist die Anwendung bei Kindern in der Stufe 4, wie sie in der Leitlinie empfohlen wird, als Ultima Ratio nachvoll-

ziehbar, entspricht aber nicht dem Zulassungsstatus. Nach der Versorgungsleitlinie ist Montelukast bei Kindern nicht Therapie der 1. Wahl, sondern niedrig dosierte ICS.

Bei Erwachsenen liegt zwar eine Zulassung für leichtes Asthma vor, die Leitlinie empfiehlt in der Stufe 2 jedoch ausschließlich inhalative Kortikosteroide. In der Stufe 3, also dem mittelgradig persistierenden Asthma, ist Montelukast gleichfalls zugelassen, allerdings sowohl nach dem Zulassungstext („mit einem inhalativen Kortikoid nicht ausreichend behandelt“) und auch nach der Leitlinie nicht als Therapie der Wahl („in begründeten Fällen Alternativen zu langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika oder zusätzliche Optionen“). Insofern stützt die nationale Versorgungsleitlinie den ersten Absatz unter dem Kapitel „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ bezüglich der Stufentherapie des Asthmas.

Zitat 7 ist die Leitlinie zu Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma, die von der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. 2006 publiziert wurde. Nach Einschätzung der Ersteller entspricht sie einer S2-Leitlinie gemäß der AWMF (formale Konsensusfindung).

In der Publikation wird angegeben, dass dem Förderverein 20 führende Pharmaunternehmen angehören. „Kommentare von Repräsentanten der Firmen wurden bei der Entwicklung der Leitlinie in dem vom Vorstand der Atemwegsliga benannten unabhängigen Expertengremium diskutiert und bewertet (e4).“ In dieser Leitlinie wird in der Therapiestufe II unter additiven und alternativen Behandlungsoptionen auch Montelukast aufgeführt. „Allerdings sind diese Präparate entweder weniger wirksam als inhalative Glucocorticosteroide, oder sie sind nur bei einem Teil der Asthmapatienten wirksam, die durch einen Behandlungsversuch identifiziert werden müssen“. Als Mittel der ersten Wahl werden inhalative Kortikosteroide benannt.

Außerdem wird Montelukast erwähnt unter schwerem persistierenden Asthma der Stufe IV, allerdings wird darauf hingewiesen, dass die Zulassung hierzu fehlt. Ansonsten findet es sich als Alternative oder zusätzliche Option in der Stufe 3.

Bei Kindern wird empfohlen in der Stufe II niedrig dosierte ICS anzuwenden. „Versuchsweise können Antileukotriene (Montelukast) oder antientzündlich wirksame Cromone (Cromoglicinsäure/Nedocromil) für 4 - 8 Wochen gegeben werden.“ Dies entspricht nicht der jetzt erfolgten Zulassung für Patienten zwischen 2 und 14 Jahren, die auf Kinder abstellt, die „nicht imstande sind, inhalative Kortikosteroide anzuwenden“ (Abschnitt 4.1 der Fachinformation). Insofern wird auch in dieser Leitlinie darauf hingewiesen, dass inhalative Kortikosteroide Therapie der ersten Wahl sind.

In der Stufe III bei mittelgradig persistierendem Asthma wird als eine Option Montelukast aufgeführt bei Kindern, jedoch darauf hingewiesen, dass eine Zulassung in Deutschland fehlt. Die Verfasser schlagen aber vor, dass Montelukast bei Kindern zwischen 1 und 6 Jahren den langwirksamen Betasympathomimetika in der Stufe IV vorzuziehen ist.

Zusammenfassend ergibt sich auch aus dieser Leitlinie nicht, dass Montelukast Therapie der Wahl ist und sie widerspricht daher nicht der Stellungnahme des Therapiehinweises.

Zitat 8 ist die bei der AWMF abrufbare Leitlinie „Asthma bronchiale im Kindes- und Jugendalter“ in der letzten Überarbeitung vom Februar 2006. Es handelt sich nach Ausführung der Autoren um eine S2-Leitlinie, siehe oben. Das Konsensusverfahren war ein kombiniertes Vorgehen aus nominalem Gruppenprozess und Delphi-Technik, an dem autorisierte Vertreter verschiedener Fachgesellschaften, unterstützt durch Vertreter von Patientenorganisationen, der Krankenkassen und der Pharmaindustrie beteiligt waren. Auch hier findet sich Montelukast in der Stufe IV als eine der Optionen, allerdings mit dem Hinweis, dass es nicht zugelassen ist.

Außerdem wird es in der Stufe III mit einem vergleichsweisen Hinweis zur Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga geführt. In der Stufe II werden als Therapie der Wahl inhalative Kortikosteroide angegeben, als Alternativtherapien, wie auch in den vorgenannten Leitlinien, Montelukast und Cromone. Insgesamt weicht diese Leitlinie nicht wesentlich von der vorgenannten ab und widerspricht nicht dem Therapiehinweis, dass Montelukast im Erwachsenenalter nicht Therapie der Wahl beim Asthma ist.

Das Zitat 12 ist die GINA[5]-Leitlinie. Sie führt auf Seite 19 zu Montelukast aus: „The position of antileukotrienes in asthma therapy is not fully established. They provide additive benefit when added to inhaled glucocorticosteroids though not as effective as inhaled long-acting β2-agonists.” In der Stufentherapie bei Kindern über 5 Jahren finden Leukotrienantagonisten sich als Option, aber nicht als Therapie der Wahl und in der Stufe 3 ebenso, in der Stufe 4 als eine Option. Wie bereits zuvor ausgeführt, sind sie aber für diese Indikation in Deutschland nicht zugelassen.

5 Global Initiative for Asthma

Ende 2006 ist eine neue Leitlinie von GINA erschienen (http://www.ginasthma.org/). Sie beinhaltet jetzt ein fünfstufiges Schema. Außerdem wird explizit auf Kinder unter fünf Jahren abgestellt. Insbesondere findet sich auf Seite XI, dass alle Kinder effektiv inhalieren können, allerdings müssen altersentsprechende Inhalationshilfsmittel eingesetzt werden. Im Alter zwischen zwei und fünf Jahren wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass Leukotrienantagonisten virusinduzierte Asthmaexazerbationen reduzieren können. Hierzu bleibt anzumerken, dass eine Zulassung für diese Indikation in Deutschland nicht vorliegt. Weiter wird zu Kindern unter fünf Jahren auf Seite XII ausgeführt, dass das am besten dokumentierte Behandlungsregime zur Kontrolle des Asthmas inhalative Kortikoide sind. In der Stufe 2 werden sie als initialer Controller empfohlen. Wenn inhalative Glukokortikoide nicht ausreichend zur Behandlung des Asthmas sind, ist die Erhöhung der Glukokortikoiddosis vermutlich die beste Option. Die Kombinationstherapie entweder mit einem langwirksamen Beta-2-Agonisten, einem Leukotrienantagonisten oder Theophylline sind bei Kindern unter fünf Jahren bisher nicht ausreichend untersucht (Seite XII).

Im Kapitel 3 auf Seite 30 wird ausgeführt, dass Leukotrienantagonisten Glukokortikoide nicht ersetzen können. Mit Ausnahme einer Studie sind sie als Add-on weniger effektiv als langwirkende Beta-2-Agonisten.

Im Hinblick auf die Nebenwirkungen langwirksamer Beta-2-Agonisten findet sich, dass diese nicht als Monotherapie, sondern immer nur in Kombination mit Glukokortikosteroiden eingesetzt werden sollten.

Im gleichen Kapitel auf Seite 37 wird bezüglich Glukokortikoide und ihrem Einfluss auf das Wachstum von Kindern von fünf Jahren und jünger darauf hingewiesen, dass die endgültige Größe als Erwachsener nicht reduziert ist, aber gegebenenfalls später erreicht wird. 400 µg Budesonid beziehungsweise Äquivalent pro Tag oder weniger haben einen geringeren Einfluss auf das Wachstum als niedriger sozioökonomischer Status. Außerdem werden auf Confounding factors wie schweres Asthma und nicht ausreichend eingestelltes Asthma und anderes bezüglich des Längenwachstums verwiesen. Die Beeinträchtigungen der Hypothalamusachse finden oberhalb von Dosen von 200 µg Budesonid oder Äquivalent statt, allerdings sind die hier gemessenen Beeinflussungen von unklarer klinischer Relevanz.

Leukotrienantagonisten werden bei Kindern unter fünf Jahren auf Seite 38 als weniger effektiv als Kortikosteroide und nur als partielle Protektoren gegen Anstrengungsasthma eingeschätzt. Sie werden als mögliche Add-on-Behandlung in dieser Altersgruppe angesehen, wenn Asthma nicht ausreichend durch Glukokortikoide kontrolliert wird.

In der jetzt fünfstufigen Stufentherapie sind nach wie vor in der Stufe 1 Controller nicht vorgesehen.

Für alle Stufen gilt, dass kurzwirksame Beta-2-Agonisten nach Bedarf gegeben werden. In der Stufe 2 sind niedrig dosierte ICS Therapie der Wahl, Leukotrienantagonisten lediglich eine Alternative für Patienten, die ICS nicht inhalieren wollen oder können oder Nebenwirkungen erlitten haben (Evidenz C).

In der Stufe 3 ist Therapie der Wahl niedrig dosiertes ICS plus langwirksame Beta-2-Agonisten. Als Behandlungsoption, insbesondere für Kinder, wird empfohlen, bei nicht ausreichender Kontrolle in der Stufe 2 die ICS-Dosis zu erhöhen (Evidenz A). Ansonsten besteht als weitere Möglichkeit auch in der Stufe 3 ICS mit Montelukast zu kombinieren.

In der Stufe 4 gelten höhere Dosen von ICS kombiniert mit langwirksamen Beta-2-Antagonisten als Therapie der Wahl, gegebenenfalls als Alternative Leukotrienantagonisten. In der Stufe 4 entweder systemische Glukokortikoide oder Anti-IgE-Behandlung.

Zum Anstrengungsasthma wird aufgeführt, dass die als Reliever bereits als Therapie der Wahl genannten inhalativen Beta-2-Agonisten auch die Therapie der Wahl sind für Exercise-induced-Asthma sowohl bei Kindern aller Altersgruppen als auch bei Erwachsenen.

Beschluss

Keine Änderung.

(1.1 b):

Montelukast ist nicht zur Behandlung, sondern zur Vorbeugung des Belastungsasthmas zugelassen.

Stellungnahme:

Der Einwänder zitiert hier korrekt das zugelassene Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation. Allerdings besteht die Gefahr, dass im Kontext der gesetzlichen Krankenversicherung das Wort „Vorbeugung“ mit „Prävention“ gemäß § 20 SGB V (siehe Leitfaden

der Spitzenverbände der gesetzlichen Krankenversicherung 2003[6] sowie auch das nicht verabschiedete Gesetz zur Prävention[7]) verwechselt wird. Insofern ist im Kontext der gesetzlichen Krankenversicherung die Verhinderung eines Asthmaanfalls bei körperlicher Anstrengung eine Krankenbehandlung und keine Vorbeugung im Sinne der Prävention. Wäre es eine Präventionsleistung nach § 20 SGB V, wäre Montelukast lediglich als Satzungsleistung gegebenenfalls verordnungsfähig und nicht generell.

Es wird sich um ein sozialrechtliches Missverständnis bei diesem Einwand handeln.

Beschluss

Keine Änderung.

(1.1 c):

Der dritte Teil des Satzes impliziert, dass Montelukast bei der allergischen Rhinitis allein, ohne zusätzliches Bestehen des Asthmas, indiziert wäre und widerspricht insofern der Fachinformation.

Stellungnahme:

Der Einwänder verwechselt „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ mit zugelassenen Indikationen. Dies sind zwei getrennte Abschnitte im Therapiehinweis. Inhaltlich falsch wäre der Satz auch nicht, wenn man ihn so wie der Einwänder verstehen will. In einer direkt vergleichenden Untersuchung von van Adelsberg[8] von Montelukast

6 Die Spitzenverbände der gesetzlichen Krankenversicherung haben in 2003 ein Papier „Gemeinsame und einheitliche Handlungsfelder und Kriterien der Spitzenverbände der Krankenkassen zur Umsetzung von § 20 Abs. 1 und 2 SGB V vom 21. Juni 2000 in der Fassung vom 12. September 2003“ verabschiedet. Die korrigierte 2. Auflage ist vom 15. Juni 2006.

7 Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der gesundheitlichen Prävention, verabschiedet vom Kabinett am 02.02.2005.

8 van Adelsberg, J.; Philip, G.; LaForce, C.F. et al.: Randomized controlled trial evaluating the clinical benefit of montelukast for treating spring seasonal allergic rhinitis, in: Ann Allergy Asthma Immunol 2003;90:214–222.

gegen Placebo und Loratadin, allerdings in einer 3:3:1-Randomisierung, war Loratadin bezüglich der Augen- und nasalen Symptomatik im Vorteil. In der Untersuchung von Philip[9] zeigte sich Loratadin ebenfalls effektiver als Montelukast. In der Untersuchung von Nayak[10] zeigte sich die Kombination von Montelukast und Loratadin im direkten Vergleich zu Loratadin allein nicht signifikant unterschiedlich. Der Hersteller selbst gibt keinerlei Unterlagen in die Anhörung, die dem widersprechen würden.

Beschluss

Keine Änderung.

1.1 d):

Das IQWiG macht keine Ausführungen zur Behandlung der allergischen Rhinitis. In den „Erläuterungen zum Beschluss“ führt der Bundesausschuss aus, dass er sich ausschließlich auf den IQWiG-Bericht stützt.

Stellungnahme:

Dies ist so nicht korrekt, in den „Erläuterungen“ zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wird darauf hingewiesen, dass „ausschließlich die Umsetzung der Empfehlung des IQWiG in die Arzneimittel-Richtlinien zur Anhörung gestellt“ wird. Der Einwänder hätte unkompliziert aus der beigefügten Literatur entnehmen können, dass der Bundesausschuss keineswegs ausschließlich den IQWiG-Bericht als Grundlage für den Therapiehinweis genommen hat. Der Einwänder missversteht, dass die Anhörung sich nicht auf den IQWiG-Bericht bezieht.

---

van Adelsberg, J.; Philip, G.; Pedinoff, A.J. et al.: Montelukast improves symptoms of seasonal allergic rhinitis over a 4-week treatment period, in: Allergy 58 (2003), S: 1268-1276.

9 Philip, G.; Nayak, A.S.; Berger, W.E. et al.: The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis, in: Curr. Med. Res. Opin. 20 (2004), S. 1549-1558.

Philip, G.; Malmstrom, K.; Hampel, F.C. et al.: Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring, in: Clin. Exp. Allergy 32 (2002), S. 1020-1028.

10 Nayak, A.S.; Philip, G.; Lu, S. et al.: Efficacy and tolerability of montelukast alone or in combination with loratadine in seasonal allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the fall, in: Ann. Allergy Asthma Immunol. 88 (2002), S. 592-600.

Beschluss

Keine Änderung.

1.1 e):

Der Wirkstoff Montelukast ist als einziges Arzneimittel zur Behandlung von Asthma und gleichzeitiger bestehender allergischer Rhinitis zugelassen. Dem wird nicht ausreichend Rechnung getragen. Orale Steroide sind zwar gleichfalls in der Lage, diese zu beeinflussen, allerdings schweren Krankheitsverläufen vorbehalten. Angesichts eines häufig vorliegenden Zusammentreffens beider Erkrankungen (Zitat IQWiG-Bericht) und einer höheren Morbidität (Zitat 10, 11) haben Leitlinien dem bereits Rechnung getragen (Zitat 13, 67).

Stellungnahme:

In der angeführten Leitlinie Zitat 13 (ARIA, letztes Update 2006) werden Antileukotrienantagonisten zur saisonalen Rhinitis ebenso wie Antihistaminika und intranasale Kortikosteroide mit A klassifiziert, allerdings bei der perinealen Rhinitis gibt es einen Empfehlungsgrad B nur bei Erwachsenen, aber keine Empfehlung bei Kindern, während Antihistaminika und Kortikosteroide hier einen Empfehlungsgrad A haben und bei der persistierenden Rhinitis wird im Unterschied zu oralen Antihistaminika hier nur ein eingeschränkter Empfehlungsgrad B abgegeben. Im Weiteren weist die Leitlinie darauf hin, dass Glukokortikosteroide und Antileukotriene sowohl bei der Rhinitis als auch beim Asthma wirksam sind.

Die Leitlinie stützt damit die Aussage, dass Leukotrienantagonisten nicht Therapie der Wahl bei allergischer Rhinitis sind und widerspricht damit den Ausführungen des Einwänders.

Das Zitat 67 ist ein Reviewartikel, der ebenfalls 2006 erschienen ist und bereits im Januar 2006 akzeptiert wurde, sodass rein zeitlich nicht anzunehmen ist, dass er über die Leitlinie hinausgeht. In dem Artikel selbst wird angesprochen, dass die letzte ARIA-Leitlinie von 2004 stammt und es werden zusätzliche Studien diesbezüglich recherchiert.

Das Zitat 10 ist eine retrospektive Kohortenstudie in England, die berichtet, dass 16,9 % der erwachsenen Patienten mit Asthma gleichzeitig unter einer allergischen Rhinitis litten. Diese Patienten hatten häufigere Arztkontakte und waren auch häufiger im Krankenhaus. Die Studie widerspricht der Aussage des Einwänders, dass 75 bis 80 % aller

Asthmapatienten gleichzeitig unter einer allergischen Rhinitis leiden, zumindest bezüglich des Erwachsenenalters. Im Therapiehinweis wurde nicht infrage gestellt, dass die Komorbidität besteht und ein Risiko darstellt.

Das Zitat 11 ist eine Post-hoc-Analyse der IMPACT-Studie bei Erwachsenen. Die vom Patienten selbst mitgeteilte allergische Rhinitis liegt hier bei 60 %. Unabhängig von der Validität der Selbsteinschätzung der Patienten bezüglich allergischer Rhinitis widerspricht der Therapiehinweis nicht der Komorbidität.

Beschluss

Keine Änderung.

(1.1 f):

Bei Nichtberücksichtigung der Indikation „allergische Rhinitis“ bei der häufig bestehenden Komorbidität wird der therapeutische Nutzen von Montelukast für diese Patienten nicht sachgerecht behandelt und eine wertvolle Therapieoption wird versagt.

Stellungnahme:

Den Nutzen belegt der Einwänder nicht durch Studien. Wie oben bereits aufgeführt, ist Montelukast nicht Therapie der Wahl. Zu Antihistaminika gibt es Studien, die keine Überlegenheit von Montelukast nachweisen, siehe oben.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (1.2 a):

Das IQWiG hat die Daten nicht bewertet, in der „Erläuterung zum Beschluss“ wird im Stellungnahmeverfahren ausschließlich die Umsetzung der Empfehlung des IQWiG in den Arzneimittel-Richtlinien zur Anhörung gestellt. Zitate 14, 15, 9.

Stellungnahme:

Die angeführten Quellen sind der Schriftwechsel der Firma mit dem IQWiG sowie der IQWiG-Bericht selbst.

Ansonsten gilt das unter 1.1 d) Gesagte.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (1.2 b):

Der Einwand lautete: *„Die Einbeziehung von Kindern in den Therapiehinweis erfolgt ohne die zu fordernde medizinisch-wissenschaftliche Grundlage und ist grob falsch.“*

Stellungnahme:

Literatur, die diese Aussage untermauert, führt der Einwänder in der Stellungnahme nicht auf. Insbesondere nennt er keine nach seiner Auffassung einzubeziehende Quellen.

Die wissenschaftliche Grundlage der Stellungnahme zu Kindern war eine Recherche, die ursprünglich in Medline am 10. August 2006 im Anschluss an den IQWiG-Bericht der Jahre 2005 bis 2006 durchgeführt wurde. In der Zwischenzeit wurde mehrfach recherchiert. Die Recherche in den Datenbanken Medline und Embase (zuletzt am 18.07.2007) sowie Cochrane Controlled Trials (zuletzt am 17.07.2007) wurde vereinfacht und unter folgender Recherchestrategie durchgeführt:

s MONTELUKAST/BI

s ASTHMA/BI

=> s (child or children)

=> s (trial or study)

=> s not review?

s not animal/ BI

=> s (2005-2007/py)

Darüber hinaus wurden, um eine standardisierte Datenbasis einzuhalten, die im IQWiG-Bericht geschilderten Recherchestrategien in den gleichen Datenbanken (Medline, Em-

base und Cochrane Controlled Trials) durchgeführt, in Medline und Embase zuletzt am 03.09.2007 und in Cochrane am 17.07.2007.

Ausgewertet wurden Studien zu Kindern, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- Kinder
- Asthma
- Behandlung mit Montelukast
- RCT
- Vergleichsmedikaton: etablierter Standard beim Asthma

Ausschlusskriterien waren:

- Erwachsene
- In-vitro-/In-vivo-Untersuchungen
- keine klinischen Outcome-Parameter
- anderes Design als RCT
- andere Sprache als Deutsch oder Englisch
- andere Erkrankung
- placebokontrollierte Studien

Auf diese Art und Weise wurden folgende Studien zu Kindern gefunden:

~ Karaman, O.; Arli, O.; Uzuner, N. et al.: The effectiveness of asthma therapy alternatives and evaluating the effectivity of asthma therapy by interleukin-13 and interferon gamma levels in children, in: Allergy Asthma Proc. 28 (2007), S. 204-209.

~ Ng, D.K.; Chan, C.H.; Wu, S. et al.: Oral montelukast versus inhaled budesonide in children with mild persistent asthma: a pilot study, in: H K J. Paediatr. 12 (2007), S. 3-10.

Garcia Garcia, M.L.; Wahn, U.; Gilles, L. et al.: Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study, in: Pediatrics 116 (2005), S. 360-369.

Ostrom, N.K.; Decotiis, B.A.; Lincourt, W.R. et al.: Comparative efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate and montelukast in children with persistent asthma, in: J. Pediatr. 147 (2005), S. 213-220.

Zeiger, R.S.; Szefler, S.J.; Phillips, B.R. et al.: Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma, in: J. Allergy Clin. Immunol. 117 (2006), S. 45-52.

Szefler, S.J.; Phillips, B.R.; Martinez, F.D. et al.: Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma, in: J. Allergy Clin. Immunol. 115 (2005), S. 233-242.

Becker, A.B.; Kuznetsova, O.; Vermeulen, J. et al.: Linear growth in prepubertal asthmatic children treated with montelukast, beclomethasone, or placebo: a 56-week randomized double-blind study, in: Ann. Allergy Asthma Immunol. 96 (2006), S. 800-807.

Hung, C.-H.; Li, C.-Y.; Lai, Y.-S. et al.: Discrepant clinical responses and blood chemokine profiles between two non-steroidal anti-inflammatory medications for children with mild persistent asthma, in: Pediatr. Allergy Immunol. 16 (2005), S. 306-309.

Sorkness, C.A.; Lemanske, R.F.; Mauger, D.T. et al.: Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: The Pediatric Asthma Controller Trial, in: J. Allergy Clin. Immunol. 119 (2007), S. 64-72.

~ Kondo, N.; Katsunuma, T.; Odajima, Y. et al.: A randomized open-label comparative study of montelukast versus theophylline added to inhaled corticosteroid in asthmatic children, in: Allergology Int. 55 (2006), S. 287-93.

~ Jat, G.C.; Mathew, J.L.; Singh, M.: Treatment with 400 µg of inhaled budesonide vs 200 µg of inhaled budesonide and oral montelukast in children with moderate persistent asthma: randomized controlled trial, in: Ann. Allergy Asthma Immunol. 97 (2006), S. 397-401.

Studien zu Erwachsenen:

~ Deykin, A.; Wechsler, M.E.; Boushey, H.A. et al.: Combination therapy with a long-acting □-agonist and a leukotriene antagonist in moderate asthma, in: Am. J. Respir. Crit. Care Med. 175 (2007), S. 228-234.

~ Peters, S.P.; Anthonisen, N.; Castro, M. et al.: Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma, in: N. Engl. J. Med. 356 (2007), S. 2027-2039.

~ American Lung Association Asthma Clinical Research Centers: Clinical trial of low-dose theophylline and montelukast in patients with poorly controlled asthma, in: Am. J. Respir. Crit. Care Med. 175 (2007), S. 235-242.

Insgesamt ergeben sich 14 Studien, davon drei zu Erwachsenen und elf zu Kindern. Die Studien wurden in einheitlichen Bögen extrahiert und von zwei Auswertern gegengelesen und im Unterausschuss diskutiert.

Die maßgeblichen Studien wurden in das Literaturverzeichnis aufgenommen, soweit der Text des Therapiehinweises konkret dazu Stellung genommen hat.

Die Extraktionsbögen wurden von einem zweiten Auswerter gegengelesen.

Das Vorgehen ist für die Einwänder in der Anhörung nicht transparent dargestellt, aber wissenschaftlich basiert. Die Ein-/Ausschlusskriterien sind wesentlich weiter gefasst als im IQWiG-Bericht, um der Gruppe der Kinder gerecht zu werden.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand 1.3 a):

Es gibt Kinder, die ausschließlich auf Montelukast, nicht jedoch auf Steroide reagieren oder die systemische Nebenwirkungen unter inhalativen Steroiden entwickeln. Angeführt wird das Zitat 16.

Stellungnahme:

Bei diesem Zitat 16 handelt es sich um eine der Studien, die im Rahmen der oben genannten Recherche gefunden und extrahiert wurde. Eingeschlossen waren Kinder im Alter von 6 bis 17 Jahren mit mildem bis mittelschwerem Asthma. Es handelt sich um eine Crossover-Studie, in der die Patienten vier Wochen aktiv behandelt wurden und vier Wochen eine Wash-out-Phase zwischen erneuter Behandlung mit Montelukast beziehungsweise Fluticason 100 µg 2 x täglich eingeschoben wurde. Die Studie war randomisiert und verblindet. Primärer Auswertungspunkt war die FEV_1. Der primäre Outcome-Parameter zeigt eine Überlegenheit von Fluticason gegenüber Montelukast (6,8 vs. 1,9 %, p=0,001).

Als weiteres Ergebnis zeigte sich, dass 23 % der Patienten nur auf Fluticason ansprachen, 17 % der Patienten auf beide Medikamente ansprachen, aber nur 5 % der Patienten nicht auf Fluticason, aber auf Montelukast ansprachen.

Unter diesem Aspekt stützt die Untersuchung von Szefler et al. die Aussage, dass es ganz selten, nämlich in einer Größenordnung von 5 %, Kinder gibt, die ausschließlich auf

Montelukast ansprechen. Methodisch ist anzumerken, dass der Parameter FEV_1 ein Surrogatparameter mit hoher Variabilität ist, siehe IQWiG-Bericht.

Der Passus unter „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ „wenn die Kinder nicht in der Lage sind, Kortikosteroide zu inhalieren“ bezieht sich sowohl auf die Unfähigkeit zur Inhalation als auch auf Kontraindikationen oder Nebenwirkungen, die gegebenenfalls für inhalative Kortikosteroide bestehen. Unter diesem Aspekt ist der Fallgestaltung der Nebenwirkungen ausreichend Raum gegeben, er könnte gegebenenfalls weiter ausformuliert werden.

Beschluss

Im Abschnitt „Vor dem Hintergrund…“ werden die markierten Formulierungen ergänzt bzw. gestrichen:

„Vor dem Hintergrund, dass eine Überlegenheit gegenüber inhalativen Kortikosteroide nicht belegt ist und auch das Längenwachstum in der Regel nur unerheblich verzögert wird bei ansonsten vergleichbaren Nebenwirkungen, ist die Monotherapie ~~bei Kindern~~ mit Montelukast im Alter zwischen 2 und 14 Jahren mit leichtem persistierendem Asthma nur indiziert, wenn die Kinder nicht in der Lage sind, Kortikosteroide zu inhalieren oder Nebenwirkungen auftreten, wie zum Beispiel ein erheblich verzögertes Längenwachstum, die gegen den Einsatz inhalativer Kortikosteroide sprechen. Dies entspricht der aktuellen Zulassung des Arzneimittels. Angesichts der heutigen Möglichkeiten zur Inhalation dürfte diese Ausnahme sehr selten sein.“

- Einwand (1.3 b):

Asthmaexazerbationen sind im Kleinkindesalter zu 85 % virusinduziert und sprechen auf Steroide praktisch nicht, während sie von einer Behandlung mit Montelukast profitieren. Die Häufigkeit dieser infektbedingten Asthmaexazerbationen wird signifikant gesenkt. Der Stellungnehmer führt die Literaturzitate 17, 18, 19, 20 und 62 bis 64 auf.

Stellungnahme:

Zitat 17 ist eine prospektive Längsschnittuntersuchung einer Kohorte von Neugeborenen, die mit Budesonid beziehungsweise Placebo behandelt werden bei dem ersten Auftreten von Wheezing[11].

11 Giemen und Brummen

Es handelt sich nicht um die Auswertung einer Studie zu Montelukast und nicht bei Kindern, bei denen eindeutig die Diagnose Asthma gestellt wurde. Insofern ist die Aussage des Stellungnehmers, dass es sich um Asthmaexazerbationen handelt, nicht sachgerecht in Bezug auf diese Studie.

Grundsätzlich ist anzumerken, dass bei Kindern, bei denen im Rahmen eines Infekts Wheezing auftritt, ein erhöhtes Risiko besteht, Asthma zu entwickeln und sie entsprechend beobachtet werden müssen.

Das Zitat 18 ist eine Studie von Wilson, der topische Kortikosteroide im Vergleich zu Placebo bei Vorschulkindern untersuchte, bei denen Wheezing im Rahmen eines viralen Infektes auftrat. Hier trifft die gleiche Kritik wie zu Zitat 17 (Bisgaard) zu.

Im Übrigen zeigen beide Studien, dass inhalative Kortikosteroide nicht signifikant Placebo überlegen sind.

Das Zitat 19 ist eine doppelblind randomisierte, placebokontrollierte Studie von Wong, bei der Kinder mit akut aufgetretener Bronchiolitis mit Fluticason beziehungsweise Placebo behandelt wurden. Auch hier war keine Differenz von Kortikosteroiden zu Placebo feststellbar. Bezüglich des Therapiehinweises ist sie ebenso wie die beiden zuvor genannten Zitate irrelevant, siehe Zitat 17.

Das Zitat 20 (Bisgaard) ist im IQWiG-Bericht bereits wie folgt bewertet:

Die Studie von Bisgaard 2005 rekrutierte Kinder mit infektionsinduzierten Asthmasymptomen und wird aufgeführt unter den Studien bei leichtem bis mittelgradigem Asthma ohne durchgängige Begleitbehandlung mit inhalativen Kortikosteroiden (Seite 174). Es handelt sich um eine placebokontrollierte Studie bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, die zum differentialtherapeutischen Stellenwert von Montelukast zu Kortikosteroiden mangels eines entsprechenden Kortikosteroids als Vergleichsparameter nicht geeignet ist.

Zitat 62 (Johnston 1995): Es handelt sich um eine Longitudinalstudie von 108 Kindern im Alter von neun bis elf Jahren, die unter Giemen oder Husten oder beides leiden. Bei 80 % wurde eine Reduktion des Peak flows nachgewiesen bei einem Virusinfekt.

Es handelt sich nicht um eine Untersuchung zur Behandlung mit Montelukast.

Zitat 63 (Message 2002) ist eine Übersichtsarbeit.

Zitat 64 (Kimpen 2000) ist gleichfalls eine Übersichtsarbeit.

Zusammenfassend ergibt sich, dass manche Kinder mit Infekten zu asthmoiden Beschwerden neigen. Dies ist unbestritten. Die Therapie der Wahl sind nicht inhalative Kortikosteroide. Studien wurden nicht vorgelegt, die belegen, dass Montelukast in dieser Situation hilfreich ist. Die Krankheitsentität ist, obgleich ein Risikofaktor für die Entwicklung von Asthma, differenzialtherapeutisch von Asthma abzugrenzen.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (1.4 a):

Der Begriff „Erstlinientherapie“ entstammt dem englischen Sprachgebrauch und könnte hier missverstanden werden.

Stellungnahme:

Dem kann semantisch gefolgt werden.

Beschluss

Ersetzen des Begriffs „Erstlinientherapie“ durch „Therapie der ersten Wahl“

- Einwand (1.4 b):

Die Aussage „*stehen weitere Alternativen zur Verfügung*“ ist überflüssig und missverständlich und zu streichen.

Stellungnahme:

Gemäß Leitlinien, zum Beispiel die nationale Versorgungsleitlinie Asthma in der Fassung vom Februar 2006, gibt es eine Vielzahl von Alternativen. Auch die Global Strategy for Asthma Management and Prevention der National Institutes of Health weist diese auf. Von daher ist der Einwand unverständlich.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand 1.5:

„*Die Auswahl richtet sich in erster Linie nach dem Nebenwirkungsprofil …*“ muss ein Vergleich des Nebenwirkungsprofils von Montelukast zu den anderen Therapieoptionen zugrunde liegen. Dies ist weder im Vergleich zu LABA noch zu einer Dosissteigerung von ICS noch zu anderen Behandlungsoptionen geschehen.

Stellungnahme:

Im Bericht des IQWiG heißt es auf Seite 7:

„Die aus den einzelnen Studien verfügbaren Daten zu unerwünschten Ereignissen zeigten ein in weiten Teilen vergleichbares Nebenwirkungsprofil.“

Das Institut sieht vereinzelt Hinweise für mehr Nebenwirkungen unter Salmeterol/ICS als unter Montelukast/ICS. Es führt aber aus, dass aus den verfügbaren Daten sich die Relevanz dieser Beobachtungen nicht beurteilen lässt.

Unter diesem Aspekt ist es sachgerecht, die Auswahl der Therapieoptionen unter medizinischen Aspekten nach den Nebenwirkungen und damit im Hinblick auf individuelle Patientenkonstellationen sowie auf das Wirtschaftlichkeitsgebot in der GKV auszurichten, sachgerecht.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand 1.6 a):

Zum Belastungsasthma hat das IQWiG den Lungenfunktionswert FEV_1 ignoriert und entsprechend keine Studienbewertung vorgenommen.

Stellungnahme:

Nicht korrekt ist, dass das IQWiG die Fragestellung des Belastungsasthmas nicht bearbeitet hat, siehe Fragestellung im IQWiG-Bericht. Auch hat es die Ergebnisse dargestellt. Es konnte keine Daten für die Wirksamkeit von Montelukast beim Belastungsasthma bei Kindern finden. Für Erwachsene fand es lediglich placebokontrollierte Studien. Die Gabe von Betasympathomimetika beim Belastungsasthma entspricht nationalen und internati-

onalen Leitlinien. So nennt die nationale Versorgungsleitlinie auf Seite 18 Beta-2-Sympathomimetika als Mittel der Wahl. Sie weist darauf hin, dass anstrengungsinduziertes Asthma meist Ausdruck einer inadäquaten Asthmakontrolle ist (Seite 18).

Gleiches vertritt die aktuelle GINA-Leitlinie in Kapitel 3 auf Seite 28.

Insofern sind kurzwirksame Betasympathomimetika Therapie der Wahl und andere Optionen nur gerechtfertigt, wenn die Therapie der Wahl nicht infrage kommt.

Die Nichtberücksichtigung des Lungenfunktionswerts FEV_1 im IQWiG-Bericht ist nicht Gegenstand dieses Anhörungsverfahrens.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (1.6 b):

Bei Kindern ist die körperliche Aktivität nicht zu planen, sodass prophylaktische Anwendungen von kurzwirksamen Beta-2-Agonisten im Kindesalter problematisch sind. Darüber hinaus darf die Therapie gemäß Fachinformation zu Sultanol (Zitat 66) nur unter Aufsicht eines Erwachsenen und nach Vorschrift des Arztes angewendet werden.

Stellungnahme:

Beide Medikamente sind verschreibungspflichtig. Je nach Alter und Einsichtsfähigkeit von Kindern und eingeschränkt einsichts- und handlungsfähigen Erwachsenen ist Fremdhilfe grundsätzlich angezeigt.

Da Belastungsasthma häufig Ausdruck einer inadäquaten Asthmakontrolle ist, ist als Erstes auch im Kindesalter zu fragen, ob die Therapie adäquat geführt wird, da diese letztlich dazu führt, dass die Symptomatik erst gar nicht auftritt.

Beschluss

Der letzte Absatz wird wie folgt gefasst:

„Für alle Altersgruppen gilt, dass beim Belastungsasthma der hohe Preis nur gerechtfertigt ist bei Unverträglichkeit gegen inhalative kurzwirksame Betasympathomimetika."

Zudem werden Sätze und einzelne Abschnitte redaktionell umgestellt, so dass der Abschnitt „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ wie folgt lautet:

„Die Therapie der ersten Wahl des Asthmas ist im Erwachsenenalter die Kombination von inhalativen Kortikosteroiden (ICS) mit langwirksamen Betasympathomimetika, wenn ICS in niedriger bis mittlerer Dosis beim mittelgradig persistierenden Asthma nicht ausreichend ist. Es stehen neben der Erhöhung der ICS-Dosis weitere Alternativen zur Verfügung. Die Auswahl richtet sich in erster Linie nach dem Nebenwirkungsprofil und nach dem Preis.

Montelukast verteuert die Therapie erheblich und ist von daher nur angezeigt, wenn keine der anderen Behandlungsoptionen in Betracht kommen. Der Einsatz ist nur wirtschaftlich in Kombination mit ICS, wenn eine Monotherapie mit ICS in niedriger bis mittlerer Dosis beim mittelgradig persistierenden Asthma nicht ausreichend ist. Montelukast ist im Erwachsenenalter weder zur Behandlung des Asthmas - auch nicht des Belastungsasthmas - noch der allergischen Rhinitis Therapie der Wahl.

Der Einsatz von Montelukast als Monotherapie des Asthmas ist ab einem Alter von 15 Jahren nicht zugelassen. Das Gleiche gilt für schwergradiges persistierendes Asthma in allen Alterstufen und die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD).

Vor dem Hintergrund, dass eine Überlegenheit gegenüber inhalativen Kortikosteroide bei Kindern nicht belegt ist und auch das Längenwachstum in der Regel nur unerheblich verzögert wird bei ansonsten vergleichbaren Nebenwirkungen, ist die Monotherapie mit Montelukast im Alter zwischen 2 und 14 Jahren mit leichtem persistierendem Asthma nur indiziert, wenn die Kinder nicht in der Lage sind, Kortikosteroide zu inhalieren oder Nebenwirkungen auftreten, wie zum Beispiel ein erheblich verzögertes Längenwachstum, die gegen den Einsatz inhalativer Kortikosteroide sprechen. Dies entspricht der aktuellen Zulassung des Arzneimittels. Angesichts der heutigen Möglichkeiten zur Inhalation dürfte diese Ausnahme sehr selten sein.

Für alle Altersgruppen gilt, dass beim Belastungsasthma der hohe Preis nur gerechtfertigt ist bei Unverträglichkeit gegen inhalative kurzwirksame Betasympathomimetika.“

4.2.2.3 Abschnitt: „Kosten“

- Einwand (1):

Verglichen werden können nur Kosten für Mittel, Darreichungsform und Dosierungen, für welche direkte Vergleichsstudien mit patientenrelevanten primären Endpunkten vorliegen.

Stellungnahme:

Dies wäre wünschenswert, ist aber idealtypisch leider selten vorzufinden. Es wäre auch dann eigentlich keine Aufstellung der Kosten, sondern eine pharmakoökonomische Bewertung. Da aber Medikamente auch auf Grundlage von placebokontrollierten Studien im Markt sind und auch von Ärzten verordnet werden, ohne dass direkt vergleichende Untersuchungen vorliegen, ist eine Darstellung der Kosten ohne medizinische Wertungen auch zur wirtschaftlichen Verordnung und Orientierung hilfreich.

Beschluss

Keine Änderung.

4.2.2.4 Abschnitt: „Indikation“

- Einwand (1):

Die übliche Reihenfolge und auch der für den Arzt logische Aufbau wurden bei dem Therapiehinweis zu Montelukast umgestellt, im Sinne der Gleichbehandlung sollte die Gliederung denen der anderen Therapiehinweise folgen.

Stellungnahme:

Dem Einwänder ist entgangen, dass der Unterausschuss alle neueren Therapiehinweise in gleicher Reihenfolge der Kapitel erstellt. Insofern handelt es sich auch nicht um eine Ungleichbehandlung, siehe oben.

Beschluss

Keine Änderung.

4.2.2.5 Abschnitt: „Wirkungen“

- Einwand (1):

Der Einwänder bittet darum, folgenden Abschnitt zu ergänzen:

„Das pharmakologische Wirkspektrum der Leukotriene spricht aufgrund der Beteiligung an nahezu allen pathophysiologischen Veränderungen beim Asthma bronchiale dafür, dass es sich um Schlüsselmediatoren handelt. Von besonderer Bedeutung in therapeutischer Hinsicht ist dabei, dass Steroide in therapeutischen Dosen nicht in der Lage sind, Leukotriene adäquat zu hemmen, so dass dieser für die bronchiale Entzündung bedeutsame Faktor nur durch den spezifischen Antagonisten blockiert werden kann.“

Der Einwänder führt die Zitate 28 bis 31 auf.

Stellungnahme:

Der pharmazeutische Unternehmer schreibt in seiner eigenen Fachinformation unter dem Kapitel 5.1 nicht wesentlich mehr zu Wirkungen, als der Bundesausschuss hier aufgeführt hat.

Die aufgeführten Zitate (28 bis 31) sind Überlegungen und Untersuchungen zur Pathophysiologie. Diese sind von nachgeordneter Relevanz im Hinblick auf Differenzialtherapie und wirtschaftliche Verordnungsweise.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (2):

Weder im IQWiG-Bericht noch durch den Gemeinsamen Bundesausschuss wurde das einzigartige antientzündliche Wirkprinzip ausreichend gewürdigt (Zitate 1 und 2).

Stellungnahme:

Das Zitat 1 bezieht sich auf das Zitat 2.

Zitat 2 ist Fricke und Klaus aus dem Jahr 2003. Die A-Klassifizierung „innovative Struktur bzw. neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz“ wird im Weiteren mit im Wesentlichen placebokontrollierten Studien medizinisch bewertet. „Die bronchodilatative

Wirkung von Montelukast ist somit therapeutisch nicht optimal. Auch bei anderen klinischen Parametern wurde nur eine marginale Verbesserung beobachtet. Im Vergleich mit Beclometason-dipropionat (…) setzt die Wirkung von Montelukast schneller ein, ist aber in ihrem Ausmaß geringer. Die Kombination von Montelukast und Beclometason ist jedoch deutlich wirksamer als die Monotherapie mit dem Glucocorticoid. Eine ähnlich verbesserte Wirksamkeit wurde auch bei Kombination von Montelukast mit Salmeterol (…) und zusätzlicher Basistherapie mit einem Glucocorticosteroid beschrieben."

Wirkprinzipien und pathophysiologische Aspekte sind gegenüber dem belegten Nutzen einer Therapie bei der Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsgebots in den Arzneimittel-Richtlinien nachrangig.

Beschluss

Keine Änderung.

4.2.2.6 Abschnitt: „Wirksamkeit"

- Einwand (1):

„In Studien an Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass unter Montelukast die klinische Wirkung von inhalativen Kortikoiden verstärkt werden kann (…)."

Den Einwänder überraschen diese Ausführungen, da sie inhaltlich keinen direkten Bezug auf das Ergebnis des IQWiG-Berichts nehmen, sondern Ausdruck einer eigenständigen Bewertung durch den G-BA darstellen. Das IQWiG kommt in seinem Abschlussbericht jedoch ebenfalls zu dem Ergebnis, dass der Nutzen einer Kombinationstherapie von Montelukast und inhalativen ICS im Vergleich zur ICS-Monotherapie bei Jugendlichen und Erwachsenen mit leichtem bis mittelschwerem chronischen Asthma bronchiale belegt ist.

Stellungnahme:

Dieser Satz findet sich in der Fachinformation zu Singulair der Herstellerfirma MSD unter 5.1 auf Seite 3. Dass der Einwänder von diesen Ausführungen, die er selbst geschrieben hat, überrascht ist, ist nicht nachvollziehbar.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (2):

„Verglichen mit inhalativem Beclometason …'

Dieser Passus nimmt Bezug auf einen direkten Vergleich zwischen Montelukast und Beclometason und ist damit nie Gegenstand der Nutzenbewertung gewesen." Angeführt wird Zitat 65.

Stellungnahme:

Zitat 65: Es handelt sich um die Studie von Malmstrom, in der 895 Patienten 10 mg Montelukast oder 2 x täglich Beclometason oder Placebo erhielten, die beim IQWiG ausgeschlossen wurde mit der Begründung „keine durchgängige Begleitbehandlung mit inhalativen Kortikosteroiden". Sie findet sich in der Fachinformation unter 5.1.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (3 a):

„Untersuchungen, die Montelukast/ICS vs. ICS in einer höheren Dosierung bei Patienten mit leichtem bis mittelgradigem Asthma überprüft haben, liegen nicht vor."

Diese Darstellung ist falsch. Verwiesen wird auf die Studie 32 (Price). Diese Studie wurde fehlerhaft in der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Stellungnahme:

Der Einwand wendet sich gegen den IQWiG-Bericht. Das IQWiG hat die Studie in ihrer Recherche identifiziert. Sie wurde vom IQWiG mit der Begründung ausgeschlossen, dass Patienten mit schwerem Asthma eingeschlossen waren und keine Subgruppenanalyse für Patienten mit leichtem bis mittelgradigem Asthma vorlag. Patienten mit schwerem Asthma sind nicht von der Zulassung abgedeckt.

Außerdem wird auf die Anlage 33 hingewiesen. Es handelt sich um eine E-Mail und keine vollständige Publikation.

Beschluss

Präzisierung:

„Untersuchungen, die Montelukast/ICS vs. ICS in einer höheren Dosierung ausschließlich bei Patienten mit leichtem bis mittelgradigem Asthma überprüft haben, liegen nicht vor."

- Einwand (3 b):

In Studien ist hinreichend belegt, dass bei der Steigerung der ICS-Dosis kein zusätzlicher therapeutischer Effekt aufzuzeigen ist, aber das Nebenwirkungsrisiko ansteigt. Die Möglichkeit der Kombinationstherapie mit zwei antientzündlich wirksamen Substanzgruppen bietet somit einen patientenrelevanten Nutzen. Als Beleg werden die Zitate 56 bis 61 und 68 angeführt.

Stellungnahme:

Zitat 56 (Adams 2006) ist ein Review. Es kommt zu der Schlussfolgerung, dass alle inhalativen Kortikosteroide eine dosisabhängige Wirksamkeit entfalten, dass aber der größte Nutzen bei mildem bis mittelgradigem Asthma auftritt bei niedriger Dosierung. Hohe Dosen von Fluticason haben nur zu geringfügigen Verbesserungen geführt.

Zitat 57 (Masoli 2004) ist eine Übersichtsarbeit zu Fluticason und kommt zu der Schlussfolgerung, dass es unzureichende Daten bezüglich der Dosen über 400 µg pro Tag bei Kindern gibt.

Zitat 58 (Visser 2004) ist gleichfalls eine Untersuchung bei Kindern. Es wurden 55 Kinder im Alter von 6 bis 10 Jahren mit Asthma untersucht. Eine Vergleichsgruppe fehlt, insofern ist diese Untersuchung von eingeschränkter Aussagekraft.

Das Zitat 59 (Lipworth 1999) ist eine Übersichtsarbeit zu Nebenwirkungen der Kortikosteroidtherapie.

Zitat 60 (Richy 2003) ist gleichfalls eine Übersichtsarbeit zu inhalativen Kortikosteroiden bei Asthma und COPD-Patienten und keine klinische Studie.

Zitat 61 (Hubbart 2004) ist eine Übersichtsarbeit zu inhalativen Kortikosteroiden und Knochendichte und Frakturen bei alten Patienten.

Zitat 68 (Wong 2000): In der Studie wurde die Dosisabhängigkeit von inhalativer Kortikosteroiddosis auf die Knochendichte untersucht. Es handelt sich nicht um eine vergleichende Studie zu Montelukast.

Es entspricht den Empfehlungen von Asthma-Leitlinien, die Dosis von inhalativen Kortikosteroiden zu erhöhen oder alternativ eine zweite Therapieoption einzusetzen.

GINA empfiehlt dies ausdrücklich bei Kindern (Fassung 2006).

Der hier aus dem IQWiG-Bericht entnommene Satz wird durch diese Übersichtarbeiten nicht widerlegt.

Bekannt ist, dass das Ansprechen auf Erhöhung der ICS-Dosis variabel ist.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (4):

Der Hinweis zu oralen Steroiden sollte entfallen, da diese der Behandlung des schweren Asthmas vorbehalten sind und Montelukast in dieser Indikation nicht zugelassen ist.

Stellungnahme:

Der Zulassungsstatus wird korrekt beschrieben. Allerdings führen Asthma-Leitlinien, wie oben bereits dargestellt, Montelukast auch beim schweren Asthma als („Verzweiflungs-“)Therapieoption an. Es wäre unter dem Aspekt der Senkung von Nebenwirkungen insbesondere oraler Steroide begrüßenswert, wenn eine Step-down-Strategie durch ein Nichtkortikosteroid wie Montelukast therapeutisch erzielt werden könnte, was aber nicht belegt ist. Insofern sind entsprechend klare Aussagen hierzu notwendig. Im Übrigen entstammt dieser Satz der Fachinformation, Abschnitt 4.4, des Herstellers selbst.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (5 a) (Satz 1):

Der Satz „*Bei dem Vergleich Montelukast zu Salmeterol (…) zeigen sich bezüglich der Wirksamkeit Vorteile für die Kombinationstherapie mit Salmeterol*“ sollte dahingehend verändert werden:

„Beim Vergleich Montelukast zu Salmeterol (…) bestand Nichtunterlegenheit hinsichtlich Asthmaexazerbationen.“

Als Beleg wird eine Metaanalyse angeführt, die im IQWiG-Bericht trotz „Richtigstellung“ durch den Hersteller (Zitat 34) in der mündlichen Anhörung nicht richtig wiedergegeben wird.

Stellungnahme:

Der Satz entspricht der Bewertung des IQWiG-Berichts, die hier genannten Ausführungen richten sich gegen den IQWiG-Bericht und nicht gegen den Gemeinsamen Bundesausschuss.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (5 b) (Satz 2):

Der Einwand wendet sich gegen den zweiten Satz „*Dies betraf die Asthmasymptomatik, gemessen an der Wirkung auf die Symptome bei Tag,* …“.

In den beiden großen Studien fand sich ein relevanter Unterschied. So führt Bjermer (2003) aus: „The asthma specific quality of life score significantly improved from baseline for both treatments (…): the least squares mean (…) change from baseline was 0.71 (0.04) (montelukast-fluticasone group) versus 0.76 (0.04) (salmeterol-fluticasone group), with no significant difference between the two groups” (Zitat 24).

Sowie Ilowite (2004, Zitat 25): „Die klinische Relevanz des Unterschieds (…) bleibt zu diskutieren“ aus dem IQWiG-Bericht, Seite 80.

Stellungnahme:

Die Arbeit von Bjermer 2003 war Gegenstand des IQWiG-Verfahrens, ebenso Ilowite 2004.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (5 c):

„… beim nächtlichen Erwachen …“

Das IQWiG fand keine therapeutisch relevanten Unterschiede beim nächtlichen Erwachen.

Stellungnahme:

Das IQWiG führt auf Seite 85 hierzu Folgendes aus:

„Die Studie von Bjermer 2003 zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Nächte mit Erwachen zwischen einer additiven Therapie mit Montelukast oder Salmeterol. Die Untersuchung von Ilowite 2004 ergab dagegen einen statistisch signifikanten Vorteil für Salmeterol. Der Unterschied zwischen den Therapiealternativen betrug 0,23 Nächte pro Woche.“

Danach richtet sich der Einwurf im Wesentlichen gegen den IQWiG-Bericht zum einen und ist auch durch eine Studie nicht substanziiert, da es hier divergente Ergebnisse gab.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (5 d):

„… und den symptomfreien Tagen.“

Dieser Parameter zählte weder zu den primären noch zu den sekundären Endpunkten.

Stellungnahme:

Das IQWiG hat symptomfreie Tage als Auswertungsparameter aufgeführt. Bei einer zusammenfassenden Nutzenbewertung erscheint es sinnvoll, auch Studienergebnisse in die Betrachtung einzubeziehen, die nicht primäre Outcome-Parameter sind.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (5 e) (Satz 3):

„Auch das Risiko einer Exazerbation war unter Montelukastkombinationstherapie gegenüber Salmeterolkombinationstherapie erhöht.“

Dies ist zu ersetzen im Hinblick auf die Nichtunterlegenheit. Als Beleg wird der IQWiG-Bericht angeführt.

Stellungnahme:

Diese Aussage findet sich fast wörtlich im IQWiG-Bericht, Seite 6, letzter Absatz.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (5 f) (Satz 5):

„Eine endgültige vergleichende Bewertung der potenziell schädlichen Effekte von Montelukast und Salmeterol ist wegen des Fehlens dezidierter Sicherheitsstudien nicht möglich.“

Der Einwänder schlägt vor, den Satz wie folgt zu ändern:

„Schwerwiegende klinische unerwünschte Ereignisse sind unter einer montelukasthaltigen Langzeittherapie allerdings statistisch signifikant und klinisch relevant seltener als unter einer salmeterolhaltigen Therapie.“

Der Einwänder verweist auf den IQWiG-Bericht.

Die geforderte „dezidierte Sicherheitsstudie“ wäre zudem ethisch fraglich, da sich der Verträglichkeitsvorteil in direkt randomisierten Vergleichen bereits gezeigt hat und in Metaanalysen unter Placebovergleich unter LABA Schäden beschrieben sind. Zitate 5, 26, 69 und 70.

Stellungnahme:

Der Satz des Therapiehinweises stammt aus dem IQWiG-Bericht, er steht unter 6.12, erster Absatz, der fett gedruckt ist.

Es ist nicht Aufgabe des Gemeinsamen Bundesausschusses, im Hinblick auf ethische Aspekte Studien zu bewerten, dies ist den Ethikkommissionen vorbehalten worden, allerdings stellt sich die Frage, inwieweit placebokontrollierte Studien ethischer sind als aktiv-kontrollierte.

Die angegebenen Zitate 5, 69 und 70 sind jeweils Publikationen von Salpeter mit unterschiedlichen Koautoren beziehungsweise allein einer Metaanalyse aller placebokontrollierten Untersuchungen zu Betaagonisten. Die Autoren fanden zirka 5.000 Artikel, die von 185 randomisierte Studien berichteten, von denen letztlich 13 Einzeldosisstudien und 20 langfristige Studien die Einschlusskriterien erfüllten. Die Studien dauerten von drei Tagen bis ein Jahr. Im Ergebnis kommen sie dazu, dass LABAs signifikant das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse erhöhen (Relatives Risiko 2,54 bei einem 95 % CI 1,59 bis 4,05 im Vergleich zu Placebo).

Die Publikation in Annals of Internal Medicine aus dem Jahr 2006 ging der Fragestellung nach, inwieweit schwere lebensbedrohliche oder tödliche Asthmaexazerbationen unter LABA auftreten. Neben Medline, Embase und Cochrane wurde auch die Webseite der US-amerikanischen Zulassungsbehörde recherchiert. Insgesamt wurden 19 Studien eingeschlossen. Das Risiko einer Hospitalisation betrug für LABA 0,7 % (CI 0,1 bis 1,3 %) innerhalb von sechs Monaten. Die SMART-Studie wurde nicht eingeschlossen, da diese Krankenhausaufnahmen nicht beinhalteten.

Lebensbedrohliche Asthmaexazerbationen zeigten eine Risikodifferenz unter LABA von 0,12 % über sechs Monate (CI 0,01 bis 0,3 %).

Asthmabedingte Todesfälle wurden in 14 Studien ausgewertet. Die Risikodifferenz beträgt 0,07 % (CI 0,01 bis 0,1 %) über sechs Monate. Alle Untersuchungen bezogen sich auf Placebo.

Eine Subgruppenanalyse im Vergleich Kinder zu Erwachsenen ergab eine höhere Hospitalisationsrate für Kinder (OR 3,9 [CI 1,7 bis 8,8]) im Vergleich zu Erwachsenen (OR 2,0 [CI 1,0 bis 3,9]). Ein Unterschied zwischen Kindern und Erwachsenen wurde für die lebensbedrohlichen Asthmaexazerbationen nicht beobachtet.

Da es sich um eine Metaanalyse placebokontrollierter Studien handelt, wird in dieser nicht über einen direkten Vergleich zu Montelukast berichtet, sodass sich diesbezüglich keine Änderungen ergeben.

Zitat 26 ist keine Publikation.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (5 g) (Satz 6):

„*Die Nutzen-Schaden-Abwägung ergibt keine eindeutige Überlegenheit oder Unterlegenheit von Montelukast im Vergleich zu Salmeterol.*“

Der Einwänder wünscht folgende Formulierung:

„Montelukast ist daher bei leichtem bis mittelschweren chronischen Asthma Erwachsener eine therapeutisch bedeutsame Verbesserung wegen geringerer schwerwiegender unerwünschter klinischer Ereignisse.“

Er verweist darauf, dass die Autoren der SMART-Studie selbst folgern, dass ihre Subgruppenanalyse nur hypothesengenerierend war und dass eine weitere Studie notwendig wäre, um zu zeigen, dass ein Risiko bei Kaukasiern nicht besteht beziehungsweise dass inhalative Steroide dieses Risiko minimieren. Eine solche Studie gibt es nicht. Im Übrigen war in der SMART-Studie der Endpunkt „Tod wegen Asthma“ bei Schwarzamerikanern mit einem RR von 7,26 deutlich erhöht, bei Kaukasiern mit einem RR von 5,82 nicht auszuschließen. Das absolute Risiko war in der SMART-Studie auch bei Kaukasiern statistisch signifikant erhöht. Die FDA hat von daher eine Black-Box-Warnung veranlasst. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Advair® dem in Deutschland zugelassenen Viani® entspricht.

Als Belege werden 27, 21, 22, 23, 71, 72 und 73 angeführt.

Stellungnahme:

Zitat 27 ist die SMART-Studie (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial). Es handelt sich um eine placebokontrollierte Doppelblindstudie bei der Salmeterol beziehungsweise Placebo zur üblichen Asthmatherapie gegeben wurde. Die Studie sollte ursprünglich 60.000 Patienten rekrutieren oder bis 238 Ereignisse auftraten. Sie wurde nach 86 Ereignissen vorzeitig von GlaxoSmithKline beendet. Begründet hat der Hersteller dies mit den Ergebnissen bei Afroamerikanern.

Primärer Auswertungspunkt war die Kombination aus respiratorischen Todesfällen oder respiratorisch lebensbedrohlichen Ereignissen wie Intubation.

Die wichtigsten Ergebnisse sind verkürzt in der folgenden Tabelle wiedergegeben worden für 28 Wochen:

28 Wochen

	Alle		Kaukasier		Afroamerikaner	
Outcomes	Salmeterol n = 13.176	Placebo n= 13.179	Salmeterol n = 9.281	Placebo n= 9.361	Salmeterol n = 2.366	Placebo n=2.319
Primärer Endpunkt (resp. Todesfälle + lebensbedrohliche Ereignisse)	50	36	29	28	20	5
Asthma-Todesfälle	13	3	6	1	7	1
Alle Todesfälle	42	32	29	22	12	7

für bis zu sechs Monate:

bis 6 Monate

	Alle		Kaukasier		Afroamerikaner	
Outcomes	Salmeterol n = 13.176	Placebo n= 13.179	Salmeterol n = 9.281	Placebo n= 9.361	Salmeterol n = 2.366	Placebo n=2.319
Primärer Endpunkt (resp. Todesfälle + lebensbedrohliche Ereignisse)	52	45	31	35	20	7

Asthma-Todesfälle	15	6	7	4	8	1
Alle Todesfälle	49	47	33	31	15	12

Darüber hinaus wurde eine Post-hoc-Analyse durchgeführt bezüglich des ICS-Gebrauchs zu Beginn der Studie. Hierbei ergaben sich folgende Ergebnisse:

ICS-Gebrauch zu Beginn der Therapie

	mit ICS	ohne ICS
Outcomes	Salmeterol n = 6.127	Placebo n= 6.138
Primärer Endpunkt (resp. Todesfälle + lebensbedrohliche Ereignisse)	23	27
Asthma-Todesfälle	4	9
Alle Todesfälle	17	25

Auffällig war in der Untersuchung weiterhin, dass die asthmaabhängigen Todesfälle ganz überwiegend 1998 beziehungsweise bis 1998 auftraten, in 1999 und 2000, 2002 und 2003 gar keine und noch mal drei im Jahr 2001.

Fundstellen 21, 22 und 23 sind der FDA-Hinweis (analog Rote-Hand-Brief) bezüglich Kombinationspräparaten mit Salmeterol beziehungsweise Formoterol. Die FDA empfiehlt Folgendes:

„• Diese Arzneimittel sollten nicht das erste Asthmamittel sein.

- Diese Arzneimittel sollten nur bei Patienten eingesetzt werden, welche bisher auf andere Asthmaarzneimittel, hier Controller wie inhalative Kortikosteroide, nicht ausreichend angesprochen haben. Das Nationale Herz-, Lungen- und Blutinstitut (NHLBI) und die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt in ihren Leitlinien als ersten Schritt den Controller Kortikosteroide in der Behandlung und langwirksame Betaago-

nisten als darauf aufsetzende Option, wenn eine mittlere Dosis von inhalativen Kortikosteroiden nicht ausreichend erfolgreich bei Patienten mit Asthma ist. Darüber hinaus sollten die Patienten angewiesen werden, ihre Arzneimittelbehandlung unmittelbar bei Verschlechterung des Asthmas zu ändern. Zu Foradil, Inhaltsstoff Formoterol, werden die Ergebnisse einer 12-Wochen-randomisierten-Multicenter-Doppelblindparallelgruppenuntersuchung an 1095 Patienten wiedergegeben, die entweder 2 x täglich 24 µg oder 12 µg täglich erhielten oder aber Albeterol 180 µg 4 x am Tag beziehungsweise Placebo. Die Ergebnisse sehen wie folgt aus:

	Foradil 12 mcg twice daily	**Foradil 24 mcg twice daily**	**Albuterol 180 mcg four times daily**	**Placebo**
		Trial#1		
Serious asthma exacerbations	0/136 (0)	4/135 (3.0%)[1]	2/134 (1.5%)	0/136 (0)
		Trial#2		
Serious asthma exacerbations	1/139 (0.7%)	5/136 (3.7%)[2]	0/138 (0)	2/141 (1.4%)

FDA Alert for Healthcare Professionals: Formoterol fumarate inhalation powder [marketed as Foradil Aerolizer] www.fda.gov/medwatch/report/hcp.htm

Die Zitate 71 und 72 sind die US-amerikanische Fachinformation zu Symbicort (Budesonid und Formoterol) und Serevent Diskus (Salmeterol) sowie 73 Advair (Fluticason und Salmeterol). Diese beinhalten die Black-Box-Warnung. Stringente Hinweise aus die SMART-Studie beziehungsweise auf die bei der FDA referierten Nebenwirkungen finden sich in den Fachinformationen wie Foradil, Serevent in Deutschland nicht, auch nicht bei den Kombinationspräparaten wie Viani und Symbicort.

Zusammenfassend findet sich in der SMART-Studie eine geringfügig höhere Sterblichkeit unter Salmeterol im Vergleich zu Placebo. Allerdings hatten fast die Hälfte der Patienten keine Kortikosteroide eingenommen. Die durchgeführte Post-hoc-Analyse ergab keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Patienten, die Cortison eingenommen hatten und denjenigen, die Cortison nicht eingenommen hatten. Die Beschränkungen in methodischer Hinsicht solcher Analysen sind zu beachten. Die Ergebnisse stehen auch

im Widerspruch zu beispielsweise der Publikation von Suissa[12]. In dieser Kohortenstudie an über 30.000 Patienten wurden 562 Todesfälle gefunden, bei denen 77 als Asthma-Todesfälle klassifiziert waren. Es wurde kalkuliert, dass die Rate der Todesfälle an Asthma um 21 % durch inhalative Kortikosteroide im ersten Jahr gesenkt werden kann.

Direkt vergleichende Untersuchungen zu Montelukast werden nicht vorgelegt, sodass eine valide Nutzen-Schaden-Abwägung nicht möglich ist. Dass angesichts der vergleichsweise kleinen Fallzahlen, in denen das Phänomen auftritt, ein weiter Bewertungsspielraum besteht, zeigt bereits die unterschiedliche Vorgehensweise der US-amerikanischen Zulassungsbehörde im Vergleich zur deutschen, was sich auch in anderen Diktionen der Fachinformationen niederschlägt.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (6):

„Der Nutzen von Montelukast im Vergleich zu Formeterol als weiterem Beta-2-Rezeptoragonisten zu Cromonen oder zu Theophyllin, die ebenfalls als additive Therapie zu ICS empfohlen werden, kann aus Mangel an direkten Vergleichsstudien nicht bewertet werden."

Es ist falsch, dass Cromone als additive Therapie zu ICS empfohlen werden. Dies ist in keiner Asthma-Leitlinie, weder bei Erwachsenen noch bei Kindern, der Fall.

Stellungnahme:

Der Satz ist wörtlich übernommen worden aus dem IQWiG-Bericht unter Kapitel 6 „Diskussion", 2. Absatz, letzter Satz. Hier wird verwiesen auf die nationale Versorgungsleitlinie sowie GINA.

Die nationale Versorgungsleitlinie führt zu Cromone (DNCG und Nedocromil) Folgendes aus:

12 Suissa, S.; Ernst, P.; Benayoun, S. et al.: Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma, in: N. Engl. J. Med. 242 (2000), S. 332-336.

„DNCG: Als zusätzliche Medikation im Rahmen der Dauertherapie bei Erwachsenen geeignet. Die Belege zum Nutzen im Kindesalter sind widersprüchlich.

Nedocromil: Als zusätzliche Medikation im Rahmen der Dauertherapie geeignet“ (Seite 45).

Im Stufentherapieschema finden sie sich bei Erwachsenen nicht, allerdings bei Kindern in der Stufe 2 als Alternativtherapie nach der Therapie der Wahl (niedrig dosierte ICS) neben Montelukast.

Beschluss

Zur erfolgt eine Umstellung des Satzes:

„Der Nutzen von Montelukast im Vergleich zu Formoterol als weiterem Beta-2-Rezeptoragonisten ~~zu Cromonen~~ oder zu Theophyllin, die ebenfalls als additive Therapie zu ICS empfohlen werden, sowie zu Cromonen kann aus Mangel an direkten Vergleichsstudien nicht bewertet werden.“

- Einwand (7.1):

„Die Wirksamkeit hinsichtlich des Belastungsasthmas und der allergischen Rhinitis wurden lediglich gegen Placebo untersucht, so dass eine Überlegenheit gegenüber Mitteln, die dem allgemein anerkannten Stand entsprechen, in direkt vergleichenden Studien nicht belegt ist. Der therapeutische Stellenwert ist unklar.“

Dieser Satz ist aus Sicht des Einwänders dahingehend zu ersetzen:

„Bei den Patienten ab 15 Jahren, für die Montelukast (SINGULAIR®) bei Asthma angezeigt ist, können Montelukast (SINGULAIR®) 10 mg Filmtabletten auch die Symptome einer saisonalen allergischen Rhinitis lindern.“

Zur Begründung wird auf die Fachinformation verwiesen. Entscheidend ist, dass neben Montelukast keine dem allgemein anerkannten Stand entsprechende Therapie vorhanden ist, welche den Zusatznutzen hat, denn in 75 bis 80 % der Asthmatiker liegt eine systemische Grunderkrankung vor, welche asthmatische und rhinitische Beschwerden verursacht und nur eine Therapie mit Montelukast lindert bei den Patienten mit Asthma auch die Symptome einer allergischen Rhinitis.

Angeführt wird Zitat 39.

Stellungnahme:

Bei Zitat 39 handelt es sich um einen Reviewartikel. Er handelt von den „links between rhinitis and asthma“ und stützt die Aussagen nicht. Dass der vorgenannte Satz falsch ist, wird durch Studien nicht belegt. Allerdings gibt es, wie oben bereits ausgeführt, Studien, die bei der allergischen Rhinitis gegen Antihistaminika durchgeführt wurden.

Beschluss

Der Abschnitt wird wie folgt geändert:

„~~Die Wirksamkeit hinsichtlich des~~ Beim Belastungsasthma und der allergischen Rhinitis ist ~~wurden lediglich gegen Placebo untersucht, sodass~~ eine Überlegenheit gegenüber Mitteln, die dem allgemein anerkannten Stand entsprechen, in direkt vergleichenden Studien nicht belegt. Der therapeutische Stellenwert ist unklar.“

- Einwand (7.2 a):

Belastungsasthma

Die Aussage ist nicht korrekt bezüglich des Belastungsasthmas. So gibt es eine Vergleichsstudie an Kindern mit Salbutamol, dass die Substanzen vergleichbar wirksam sind (Zitat 40) sowie ein Beleg der Überlegenheit von Montelukast gegenüber Salmeterol beim Erwachsenen (35, 36). Insgesamt gibt es eine Fülle von Studien, die den Nutzen von Montelukast zur Prophylaxe von Belastungsasthma belegen (Zitate 35 bis 38 und 40 bis 49).

Stellungnahme:

Zitat 35 (Edelmann 2002) ist ein Vergleich mit Salmeterol. Salmeterol entspricht nicht dem allgemein anerkannten Stand zur Behandlung von Belastungsasthma.

Auch Zitat 36 (Villaran 1999) vergleicht Montelukast mit Salmeterol. Beide Studien beim Erwachsenen sind nicht in der Lage, die gemachte Aussage zu erschüttern, siehe oben.

Zitat 37 (Steinshamm 2004) und Zitat 38 (Storms 2004) vergleichen Montelukast gegen Salmeterol, siehe oben.

Zitat 40 (Macucci 2004) ist eine Untersuchung an neun Kindern im Alter von 9 bis 14 Jahren mit Montelukast versus Salbutamol. Angaben, dass die Studie verblindet und randomisiert war, finden sich nicht. Eine Fallzahlplanung wird gleichfalls nicht angege-

ben. Insofern ist die Belastbarkeit der Aussage stark eingeschränkt. Sie ist in methodischer Hinsicht nicht geeignet, eine Überlegenheit valide zu belegen.

Zitat 41 (Bronsky 1997) ist eine Dosisfindungsstudie zu Montelukast.

Zitat 42 (Leff 1998) ist eine placebokontrollierte Studie.

Zitat 43 (Perlman 2006) ist eine placebokontrollierte Studie.

Zitat 44 (Coreno 2000) ist eine verblindete Studie an zehn Patienten, bei der neben Montelukast Salmeterol, Zafirlukast, Zileuton und Placebo eingesetzt wurden. Die Belastbarkeit ist eingeschränkt.

Zitat 45 (Kemp 1998) ist eine placebokontrollierte Studie an Kindern.

Zitat 46 (Kim 2005) ist eine placebokontrollierte Studie.

Zitat 47 (Melo 2003) ist eine placebokontrollierte Studie.

Zitat 48 (DeBenedictis 2006) ist eine placebokontrollierte Studie.

Zitat 49 (Pajaron-Fernandez 2006) ist eine Studie bei Kindern, in der die morgendliche Montelukast-Gabe gegen die abendliche getestet wurde.

Beschluss

Wie oben ausgeführt, sollte der Satz im Hinblick auf die allergische Rhinitis klargestellt werden.

Der Abschnitt wird wie folgt geändert:

„~~Die Wirksamkeit hinsichtlich des~~ Beim Belastungsasthma und der allergischen Rhinitis ist ~~wurden lediglich gegen Placebo untersucht, sodass~~ eine Überlegenheit gegenüber Mitteln, die dem allgemein anerkannten Stand entsprechen, in direkt vergleichenden Studien nicht belegt. Der therapeutische Stellenwert ist unklar.“

- Einwand (7.2 b):

In Anbetracht der Tatsache, dass Montelukast sowohl in der evidenzbasierten nationalen Versorgungsleitlinie als auch in der Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) als Therapiealternative bei Belastungsasth-

ma klar positioniert ist und mit der Evidenzstufe 1 belegt ist, ist der therapeutische Wert nicht unklar.

Stellungnahme:

Um den Stellenwert in der Therapie klar zu definieren, bedarf es direkt vergleichender Untersuchungen. Wo diese fehlen, bleibt nichts anderes als Überlegungen anzustellen, wie differenzialtherapeutische Optionen zueinander stehen könnten. Diese verbleiben dann Ableitungen und sind letztlich nur bedingt durch Daten gestützt.

Die Evidenzstufe 1 ist eine Klassifizierung des biometrischen Studiendesigns. Für den Stellenwert in der Therapie kann die beste Evidenzstufe vorliegen bei einer zum Beispiel placebokontrollierten Studie, ohne dass daraus zwingend sich klare und unumstößliche Ableitungen bezüglich der Stufentherapie ergeben.

Im Übrigen nennt die aktuelle GINA-Leitlinie kurzwirksame Beta-2-Agonisten als Therapie der Wahl.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (8):

Bezüglich der Monotherapie bei Kindern wird die Quellenangabe für die Cross-over-Studie vermisst.

Stellungnahme:

Sie findet sich aber im Literaturverzeichnis unter dem Erstautor Ostrom (19). Auch die Cross-over-Studien von Szefler beziehungsweise Zeiger werden im Literaturverzeichnis, das in die Anhörung geht, als Nr. 27 beziehungsweise Nr. 30 angegeben.

Dass eine Quellenangabe fehlt, ist falsch.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (9):

Die systemischen Nebenwirkungen von Kortikosteroiden werden bagatellisiert. Es handelt sich um eine Mittelwertangabe. Es gibt eine Reihe von Kindern, die eine erheblich höhere Wachstumseinschränkung haben. Darüber hinaus stehen die Ausführungen eindeutig im Gegensatz zu anderen Studien (Zitate, 50, 51, 52, 53 und 54) sowie den Warnhinweisen des BfArM (Zitat 55).

Entsprechend haben die pädiatrischen und pneumologischen Fachgesellschaften adäquat das Problem gelöst, indem sie Montelukast als alternative Therapieoption zu ICS bei leichtem Asthma positioniert haben.

Stellungnahme:

Das Zitat 50 (Garcia 2005) wurde in die Auswertung einbezogen. Hier findet sich folgender Satz, der auch wiedergegeben wurde: „The overall growth rate, averaged over the 12-month period, was less (*P* = .018) in the fluticasone group (5.81 cm/year) then in the montelukast group (6.18 cm/year). The difference between treatments was 0.41 cm/year (95% CI: 0.07 to 0.75 cm/year)". Insofern ist die Angabe im Therapiehinweis aus dieser Studie genommen.

Zitat 51 ist die Studie von Becker (2006), welche gleichfalls bereits im Therapiehinweis zitiert war. In dieser Studie war der primäre Endpunkt ebenfalls das lineare Wachstum über ein Jahr. Die Differenz der Wachstumsraten betrug zwischen Montelukast und Beclometason 0,81 cm (25 % CI 0,53 bis 1,09 cm) und war ebenfalls statistisch signifikant. Auch diese Aussage findet sich im Therapiehinweis wieder und widerspricht nicht den genannten Ausführungen.

Zitat 52 (Wolthers 2004) ist eine vergleichende Untersuchung zu gesunden Kindern. Es ist eine offene Studie über 12 Monate an Patienten, die ein Kortikosteroid inhalierten. Es wurden 15 Kinder mit Asthma und 16 Gesunde ausgewertet. Die Studie umfasste sehr viel weniger Patienten und wurde nicht direkt vergleichend zu Montelukast durchgeführt.

Das Zitat 53 (Wolthers 2000) ist eine Übersichtsarbeit.

Das Zitat 54 wurde in der Literaturliste vom Einwänder anders benannt als mitgegeben war. Beide Male war der Autor Doull. Mitgereicht wurde die Studie in Arch. Dis. Child. 78

(1998), S. 172-173 „Duration of growth suppressive effects of regular inhaled corticosteroids". Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblind placebokontrollierte Studie, in der zweimal täglich Budesonid inhalativ verabreicht wurde. Die Behandlung wurde über sieben Monate durchgeführt. Die andere Gruppe erhielt Placebo. Das Wachstum war vergleichbar mit und ohne Behandlung.

Die Wachstumsverminderung war am größten in den ersten sechs Wochen, obgleich nicht statistisch signifikant zwischen Woche 7 und 18. Danach war das Wachstum identisch.

In der angegebenen, aber nicht mitgeschickten Arbeit von Doull aus Am. J. Respir. Crit. Care Med. 151 (1995), S. 1715-1719 „Growth of prepubertal children with mild asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate" handelt es sich um eine doppelblind placebokontrollierte Studie mit Beclometason. Nach sieben Monaten ergab sich eine Differenz von 1,0 cm (95 % CI -1,36 bis -0,64 cm; $p < 0,0001$). Untersucht wurden 94 Kinder im Alter von sieben bis neun Jahren.

Es handelt sich allerdings nicht um eine direkt vergleichende Untersuchung von Kortikosteroiden zu Montelukast.

Zitat 55 (BfArM): Das BfArM gibt an, dass in die Fachinformation von inhalativen Glukokortikoiden folgender Passus aufgenommen werden sollte:

„Es sollte auf die niedrigste Dosis, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrechterhalten werden kann, eingestellt werden." Hintergrund ist, dass auch inhalative Glukokortikoide systemische Nebenwirkungen verursachen können wie adrenale Suppression, Verminderung der Knochendichte, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen sowie Katarakt und Glaukom.

Außerdem soll das Längenwachstum von Kindern bei einer Langzeittherapie mit inhalativen Kortikoiden kontrolliert werden und bei Wachstumsverzögerungen das Therapieregime überdacht werden.

Es gibt eine gerade erst publizierte Arbeit von Sorkness[13], bei der 285 Kinder im Alter von 6 bis 14 Jahren mit Montelukast versus Fluticason 100 µg und Salmeterol 50 µg be-

13 Sorkness, C.A.; Lemanske, R.F.; Mauger, D.T. et al.: Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: The Pediatric Asthma Controller Trial, in: J. Allergy Clin. Immunol. 119 (2007), S. 64-72.

handelt wurden. Die kortikoidhaltigen Größenzunahme zeigte eine Differenz von 0,40 beziehungsweise 0,46 und liegt damit in einer vergleichbaren Größenordnung nach 48 Monaten wie in den bereits zitierten Studien. Bezüglich der Wirksamkeit bestätigt ist erneut eine Überlegenheit von Fluticason gegenüber Montelukast, signifikant und nummerisch gegenüber der Kombination. Zu überlegen wäre, diese Arbeit ins Literaturverzeichnis noch zusätzlich aufzunehmen oder unter „Wirksamkeit“ zu beschreiben.

Die Aussage widerspricht nicht der Richtigkeit der Angaben. Angaben zu der Variation unter den einzelnen Kindern macht der Hersteller nicht und finden sich in der Publikation auch nicht. Insofern ergeben sich keine Änderungen.

Die Fachgesellschaften haben Montelukast nicht als Therapie der Wahl gesetzt, sondern als weitere Therapieoption.

Beschluss

Zur Klarstellung wird in den „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ die markierten Formulierungen ergänzt bzw. gestrichen:

„Vor dem Hintergrund, dass eine Überlegenheit gegenüber inhalativen Kortikosteroide nicht belegt ist und auch das Längenwachstum in der Regel nur unerheblich verzögert wird bei ansonsten vergleichbaren Nebenwirkungen, ist die Monotherapie ~~bei Kindern~~ mit Montelukast im Alter zwischen 2 und 14 Jahren mit leichtem persistierendem Asthma nur indiziert, wenn die Kinder nicht in der Lage sind, Kortikosteroide zu inhalieren oder Nebenwirkungen auftreten, wie zum Beispiel ein erheblich verzögertes Längenwachstum, die gegen den Einsatz inhalativer Kortikosteroide sprechen. Dies entspricht der aktuellen Zulassung des Arzneimittels. Angesichts der heutigen Möglichkeiten zur Inhalation dürfte diese Ausnahme sehr selten sein.“

Unter dem Abschnitt „Wirksamkeit“, letzter Absatz werden die markierten Formulierungen ergänzt:

„… zeigen sich Vorteile für ICS. In die gleiche Richtung zeigt die Untersuchung von Sorkness, die nach 48 Wochen eine statistisch signifikante Überlegenheit für asthmafreie Tage von Fluticason gegenüber Montelukast belegt, allerdings keine Überlegenheit der Kombination von Fluticason und Salmeterol gegenüber einer Monotherapie mit Montelukast zeigt. Eine weitere Untersuchung, allerdings lediglich mit einer Beobachtungsdauer von 12 Wochen, sowie eine Cross-over-Studie bestätigen ebenfalls Vorteile für ICS bei vergleichbaren Nebenwirkungen. Szefler untersuchte Kinder im Alter von 6 bis 17 Jahren

und fand, dass 23 % der Kinder ausschließlich auf Fluticason und nur 5 % ausschließlich auf Montelukast ansprachen. Primärer Auswertungspunkt war die FEV1. Die Längenwachstumsrate betrug nach 52 Wochen 0,41 cm mehr unter Montelukast im Vergleich zu inhalierten100 µg/Tag Fluticason, nach 48 Wochen im Vergleich zu Fluticason 200 µg pro Tag 0,40 cm und 0,81 cm mehr nach 56 Wochen unter inhaliertem Beclometason in einer Dosis von 400 µg/Tag.

Das „Literaturverzeichnis“ wird ergänzt um:

„Sorkness, C.A.; Lemanske, R.F.; Mauger, D.T. et al.: Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: The Pediatric Asthma Controller Trial, in: J. Allergy Clin. Immunol. 119 (2007), S. 64-72.“

4.2.2.7 Abschnitt Risiken- ggf. Vorsichtsmaßnahmen

- Einwand (1):

„Über Vergiftungen und Überdosierungen liegen keine Mitteilungen vor.“

Dieser Satz ist falsch. In der Fachinformation wird über Überdosierungen berichtet (Zitat 4).

Stellungnahme:

Der Einwand ist korrekt, ihm sollte gefolgt werden.

Beschluss

Der Absatz ist zu streichen und stattdessen Folgendes einzufügen, wie er in der Fachinformation unter Ziffer 4.9 aufgeführt ist:

„Nach Markteinführung und im Rahmen von klinischen Studien wurden akute Überdosierungen mit Montelukast (SINGULAIR®) Darunter sind Berichte über Erwachsene und Kinder mit einer Dosis bis zu 1000 mg (ca. 61 mg/kg für ein Kind von 42 Monaten). Die dabei beobachteten klinischen und Labor-Parameter entsprachen dem Nebenwirkungsprofil bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern. In den meisten Berichten zu Überdosierungen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Die am häufigsten aufge-

tretenen Nebenwirkungen entsprachen dem Sicherheitsprofil von Montelukast und umfassten Bauchschmerzen, Schläfrigkeit, Durst, Kopfschmerzen, Erbrechen und psychomotorische Hyperaktivität."

- Einwand (2):

Die Studie von Malmstrom (Zitat 65) ist im Literaturverzeichnis nicht genannt, obwohl sich offensichtlich Passagen darauf beziehen.

Stellungnahme:

Die Studie von Malmstrom ist in die IQWiG-Auswertung einbezogen und wurde deswegen nicht noch einmal im Literaturverzeichnis aufgenommen.

Beschluss

Keine Ergänzung

4.2.3 Stellungnahme des VFA vom 26. Juni 2007

Stellungnahme des VFA beziehungsweise der Herstellerfirma MSD zur geplanten Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertrags-ärztlichen Versorgung (AMR)

hier: Therapiehinweis nach Nr. 14 AMR zu Montelukast, Haar, 26. Juni 2007

4.2.3.1 „I. Vorbemerkung" / „II. Überblick"

- Einwand (1):

Es ist unklar, ob es sich um einen Entwurf handelt und ob der Therapiehinweis auf der Sitzung des G-BA am 19. April 2007 beschlossen wurde, da sich ein entsprechender Hinweis auf einen solchen Beschluss nicht auf der Homepage des G-BA befindet.

Stellungnahme:

Der Therapiehinweis, der versandt wurde, ist mit Folgendem überschrieben:

„Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinien (AMR) in Anlage 4: Therapiehinweis zu Montelukast vom 19. April 2007“

Im anschließenden Satz heißt es: „Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. April 2007 beschlossen, …“

In dem Anschreiben an die Stellungnahmeberechtigten heißt es bereits im einleitenden Satz: „… der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. April 2007 beschlossen, das Stellungnahmeverfahren zu den Therapiehinweisen nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinie für den Wirkstoff „Montelukast“ erneut einzuleiten.“

Unabhängig davon, ob sich auf der Homepage des G-BA ein Hinweis auf einen geänderten Beschluss findet oder nicht, geht sowohl aus dem Anschreiben an die Stellungnahmeberechtigten vom 23. Mai 2007 sowie aus dem beigelegten Entwurf eines Therapiehinweises eindeutig hervor, dass dieser am 19. April 2007 vom G-BA beschlossen wurde und dass ein Stellungnahmeverfahren eingeleitet wurde.

Beschluss

Keine Änderung

- Einwand (2):

Es ist unklar, ob die Anhörung zu der Nutzenbewertung des IQWiG oder zu dem – offensichtlich lediglich teilweise auf dem IQWiG-Abschlussbericht beruhenden - Therapiehinweis(-entwurf) stattfinden soll.

Stellungnahme:

Im Brief des Gemeinsamen Bundesausschusses an die Stellungnahmeberechtigten vom 23. Mai 2007 wird den Stellungnahmeberechtigten Folgendes mitgeteilt:

„Ihnen wird hiermit Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, ob es vor dem Hintergrund der Änderungen im § 35b SGBV durch das GKV-WSG Erkenntnisse gibt, die in der Nutzenbewertung durch das IQWiG bisher nicht berücksichtigt wurden und für die Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses bei der Umsetzung der Empfehlung von Bedeutung sind.“

Aus der Einleitung des zweiten Stellungnahmeverfahrens geht eindeutig die Zielsetzung hervor.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (3):

Der genaue Wortlaut des Auftrags der Nutzenbewertung nebst Konkretisierung wurde niemals veröffentlicht und es konnte lediglich auf einem sechsseitigen Formblatt zum IQWiG-Bericht Stellung genommen werden.

Stellungnahme:

Die Fragestellung des IQWiG-Berichts nimmt Bezug auf den Auftrag des G-BA und findet sich auf Seite 23 des Berichts. Mit dem Stellungnahmeverfahren wird dem Antragsberechtigten noch mal Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (4):

Es ist unklar, ob im Unterausschuss „Arzneimittel-Richtlinien“ eine Plausibilitätsprüfung des Abschlussberichts stattgefunden hat.

Stellungnahme:

Der G-BA überprüft bei der Übernahme einer IQWiG-Empfehlung in die AMR, ob das IQWiG das Verfahren, insbesondere die in seinem Methodenpapier festgelegten Standards zur Nutzenbewertung eingehalten hat und dies den Grundsätzen, wie sie sich aus der Verfahrensordnung für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln ableiten lassen, entspricht (vgl. § 20 Abs. 2 VerfO).

Die Prüfung ergab keine Verfahrensmängel

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (5):

Der Antrag der Firma an den G-BA, die neue Indikation für Kinder als Monotherapie in die Nutzenbewertung einzubeziehen, wurde – auch nachdem die Firma ihn wiederholt hatte - nicht beschieden.

Stellungnahme:

Nach den hier vorliegenden Unterlagen hat die Firma MSD am 31. März 2006 Antrag gestellt. Das IQWiG hat am 5. Mai 2007 geantwortet, dass kein Auftrag des G-BA vorliege. Im Berichtsplan V06-02 B „Wissenschaftliche Bewertung therapeutischer Interventionen bei Kindern von 2 bis 5 Jahren mit bronchialer Obstruktion“ wird ein Auftrag des G-BA vom 18.07.2007 wiedergegeben.

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingerichtete Arbeitsgruppe hat am 18. Mai 2006 auf der Basis der nach dem IQWiG-Bericht erteilten Zulassung für Kinder in der Monotherapie über den Therapiehinweis beraten und entsprechende erweiterte Recherchen in Auftrag gegeben. Der Hersteller selbst hat keinerlei Kinderstudien in das laufende Verfahren eingebracht.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (6):

Bei den fixen Kombinationen von inhalativen Steroiden mit langwirksamen Betasympathomimetika hat der G-BA bezüglich neuer Kombinationen beziehungsweise Zulassungserweiterungen einen erweiterten Auftrag an das IQWiG gegeben. Dies ist bei Montelukast nicht geschehen. Eine Rechtfertigung für die unterschiedliche Behandlung eines gleichen Sachverhalts ist nicht ersichtlich.

Stellungnahme:

Die unterschiedliche Verfahrensweise bei der Bewertung von Zulassungserweiterungen der vorgenannten Arzneimittel stellt keine rechtfertigungsbedürftige Ungleichbehandlung dar, soweit der G-BA gewährleistet, dass von ihm selbst vorgenommene Bewertungen den Anforderungen an ein faires, objektives und transparentes Verfahren entsprechen und die Kriterien zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln zwischen IQWiG und G-BA übereinstimmen.Dies ist der Fall.

Soweit das IQWiG in seinem Methodenpapier bei der Beurteilung des therapeutischen Nutzens von Arzneimitteln grundsätzlich auf randomisierte kontrollierte Studien abstellt, entspricht das im Grundsatz den Anforderungen der Verfahrensordnung des G-BA an die Nutzenbewertung von medizinischen Behandlungsmethoden gemäß § 20 Abs. 2 VerfO. Diese Vorschrift gilt für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln entsprechend § 20 Abs. 2 der Verfahrensordnung bestimmt für die Gesamtbewertung im Versorgungskontext, dass der Nutzen einer Methode durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen ist. Diese sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I mit patientenbezogenen Endpunkten sein (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität). Da § 20 Abs. 2 der Verfahrensordnung als Grundsatznorm auch für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln gilt, stimmen das Methodenpapier und die Verfahrensordnung hinsichtlich der grundsätzlichen Forderung nach dem Vorliegen von wissenschaftlicher Evidenz der Stufe 1 für die sichere Beurteilung des Nutzens von Arzneimitteln überein. Die Einbeziehung von anderem wissenschaftlichen Erkenntnis-material, insbesondere niedrigerer Evidenzstufen, erweist sich dagegen unter Berücksichtigung des Rechtsgedankens des § 35 Abs. 1b Sätze 4 und 5 SGB V als die Ausnahme und ist nur dann geboten, soweit es aus methodischer Sicht erforderlich ist.

Wie unter dem Abschnitt 4.2.2.2; 1.2b) „Stellungnahme“ noch näher ausgeführt wird, wurden die Ein-/Ausschlusskriterien für die zusätzliche Literaturrecherche nach Studien zur Bewertung von Montelukast in der Monotherapie bei Kindern im Vergleich zum IQWiG-Bericht sogar wesentlich weiter gefasst, um der Gruppe der Kinder gerecht zu werden. Dadurch wird die Menge des auszuwertenden wissenschaftlichen Erkenntnismaterials potentiell erweitert, woraus sich wieder ein Vorteil für stellungnahmeberechtigte Organisationen oder Unternehmen ergibt.

Zusammenfassend ist somit festzustellen, dass die vom G-BA selbst vorgenommene Bewertung von Montelukast in der Monotherapie des Asthmas bei Kindern keinen Verstoß gegen die Anforderungen an ein faires, objektives und transparentes Verfahren begründet.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (7):

Die im IQWiG-Bericht ausgeklammerte Indikation zur Monotherapie bei Kindern ist im Therapiehinweis eingeschlossen, ohne dass jemals offen gelegt wurde, auf welchem Erkenntnisprozess des G-BA die Abweichungen und Erkenntnisse beruhen.

Stellungnahme:

In den Erläuterungen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 19. April 2007 wird unter 2. im zweiten Absatz auf eine systematische Literaturrecherche hingewiesen, insofern trägt der Einwand nicht.

Es wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss in genau den gleichen Datenbanken nach genau den gleichen Stichwörtern wie vom IQWiG recherchiert. Um aber der besonderen Problematik von Kindern gerecht zu werden, wurden zusätzlich die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien im Hinblick auf die Population „Kinder“ erweitert. Insgesamt sehen diese dann wie folgt aus:

Einschlusskriterien:

- Kinder
- Asthma
- Behandlung mit Montelukast
- RCT
- Vergleichsmedikation: etablierter Standard

Ausschlusskriterien:

- Erwachsene
- In-vitro-Untersuchung
- In-vivo-Untersuchung

- keine klinischen Outcome-Parameter
- anderes Design als RCT
- andere Sprache als Deutsch oder Englisch
- andere Erkrankung
- Placebostudie
- Dosisfindungsstudie

Die Studien wurden im Unterausschuss „Arzneimittel“ vorgestellt und den Mitgliedern zur Vereinfachung des Lesens auch extrahiert.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (8):

Der Therapiehinweis ist gegenüber der Erstversion marginal geändert. Es ist für den Stellungnehmer unklar, inwieweit die von MSD eingereichte Stellungnahme zur Kenntnis genommen wurde. Gefordert wird eine Veröffentlichung der Gegenargumente, um festzustellen, ob die Argumentation überhaupt verstanden wurde, ob die Gegenargumente stichhaltig sind oder ob bestimmte Punkte noch deutlicher herausgearbeitet werden müssen.

Stellungnahme:

„Vor dem Hintergrund der Änderungen im § 35b SGB V hat der Gemeinsame Bundes-Ausschuss in seiner Sitzung am 19. April 2007 beschlossen, ein erneutes Stellungnahmeverfahren zu den Therapiehinweisen nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinie für den Wirkstoff “Montelukast” einzuleiten. Den Stellungnahmeberechtigten wird die Gelegenheit gegeben darzulegen, ob es durch das GKV-WSG Erkenntnisse gibt, die in der Nutzenbewertung durch das IQWiG bisher nicht berücksichtigt wurden und für die Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses bei der Umsetzung der Empfehlung von Bedeutung sind.“

So lautete der Text zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens, der die Intention der erneuten schriftlichen Anhörung darlegt.

Für die Ausübung des Stellungnahmerechts unter diesem Gesichtspunkt ist es nicht erforderlich, den stellungnahmeberechtigten Organisationen eine Auswertung des durchgeführten Stellungnahmeverfahrens zur Verfügung zu stellen. Auch ohne eine Veröffentlichung der Auswertung muß es den Stellungnehmern aufgrund ihrer besonderen Sachkunde möglich sein darzulegen, ob es durch das GKV-WSG Erkenntnisse, z.B. wissenschaftliches Erkenntnismaterial in Form von Studien etc. gibt, welches in der Nutzenbewertung durch das IQWiG bisher nicht berücksichtigt wurde und für die Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses bei der Umsetzung der Empfehlung von Bedeutung ist. So hätte anhand einer Sichtung der Literaturverzeichnisse, die sowohl der Nutzenbewertung des IQWiG als auch dem Therapiehinweis des G-BA beigefügt waren, seitens der stellungnahmeberechtigten Organsiationen überprüft werden können, welches zusätzliche Erkenntnismaterial aufgrund der Änderungen des § 35b Abs.1 SGB V berücksichtigt werden müsste.

Im übrigen dient das Stellungnahmeverfahren nach dem Regelungszweck des § 92 Abs.3a SGB V nicht dazu, die Auswertung einer bereits durchgeführten Anhörung zu überprüfen; das Stellungnahmeverfahren ist nicht als Widerspruchsverfahren ausgestaltet. § 92 Abs.3a SGB V gibt dem G-BA lediglich auf, die eingegangenen Stellungnahmen in seine Entscheidung einzubeziehen. Der G-BA trägt dieser Verpflichtung dadurch hinreichend Rechnung, dass er sich mit den einzelnen Argumenten auseinandersetzt und gegebenenfalls begründet, warum er den Einwänden nicht folgt. Weitergehende Anforderungen an die Ausgestaltung des Stellungnahmeverfahrens enthält § 92 Abs.3a SGB V nicht.

Beschluss

Keine Änderung

4.2.3.2 „III. Wissenschaftliche Erkenntnisse sind unberücksichtigt geblieben“

- Einwand (9):

Die SMART-Studie und ein Gutachten von Prof. Hasford vom 19.12.2006 sind bereits im ersten Stellungnahmeverfahren ausführlich berücksichtigt worden (Anlage 2: S.R. Salpe-

ter et al.: Meta-analysis: effect of long-acting β-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths, in: Ann. Intern. Med. 144 (2006), S. 904-912).

Diese wissenschaftlichen Erkenntnisse sind unberücksichtigt geblieben.

Stellungnahme:

Siehe Auswertung der Anhörung unter 4.5.5, insbesondere Satz 6.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (10):

Der G-BA negiert die ausgewogene Sichtweise des IQWiG in der Patienteninformation zu Montelukast, die die Verordnungsentscheidung nicht priorisiert, sondern in das Ermessen des Arztes stellt. Der G-BA empfiehlt Montelukast als die eindeutig sichere Substanz erst nachgeordnet nach Substanzen, bei denen mit höchster Evidenz belegt ist, dass dieses zu einer Übersterblichkeit - im Vergleich zu Placebo - führen. Sicherheitsaspekte werden also reinen Kostenüberlegungen geopfert.

Stellungnahme:

Wie bereits schon zuvor aufgeführt, handelt es sich bei der SMART-Studie (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial) um eine placebokontrollierte Doppelblindstudie, in der Salmeterol gegen Placebo untersucht wurde. Die höchste Evidenz wäre eine direkt vergleichende Studie, hier zu Montelukast.

Da es solche nicht gibt, sind indirekte Schlussfolgerungen für die Versorgung zu ziehen. Dies hat der Gemeinsame Bundesausschuss sehr wohl abgewogen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss folgt damit der internationalen Leitlinie von GINA. Auch die gerade erst veröffentliche Leitlinie des National Heart, Lung and Blood Institute [14] diskutiert die Nebenwirkungen von LABA ausführlich und kommt zu der Schlussfolgerung, dass sie nicht als Monotherapie eingesetzt werden sollten und dass sie die bevor-

14 National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma: full report 2007, NIH Publication No. 07-4051, Stand: 28.08.2007.

zugte Behandlung in Kombination mit ICS sind in der entsprechenden Stufe der Asthmatherapie.

Darauf hinzuweisen bleibt noch mal, dass in der SMART-Studie eine nicht unerhebliche Anzahl von Patienten nicht Salmeterol, wie in der Zulassung vorgesehen, zusammen mit inhalativen Kortikosteroiden einnahm, sondern als Monotherapie. Dies ist nicht zulassungskonform und wird entsprechend in den Therapiehinweis aufgenommen.

Welche Patienteninformationen hier vom Einwänder gemeint sind, gibt er nicht an. Auf der Webseite des IQWiG findet sich unter A05-14 „Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Asthma bronchiale“ Folgendes:

„Eine allgemeinverständliche Zusammenfassung des Berichts finden Sie auf "gesundheitsinformation.de": Asthma-Medikamente: Wie schneidet Montelukast im Vergleich ab?“

In diesem Dokument findet sich auf Seite 3 folgender Absatz:

„Nach diesen Ergebnissen ist die Verordnungsentscheidung für eine der beiden Kombinationen für Patienten mit chronischem Asthma eine Frage der persönlichen Abwägung: Für Salmeterol spricht eine etwas bessere Wirkung, für Montelukast eine etwas kleinere Rate an ernsthaften Nebenwirkungen.“

Gemäß § 2 Abs. 1 SGB V beschließt der Gemeinsame Bundesausschuss die zur Sicherung der ärztlichen Versorgung erforderlichen Richtlinien über die Gewähr für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten. „Wenn eine klare Überlegenheit eines Arzneimittels gegenüber anderen nicht nachgewiesen ist und beide im Allgemeinen für die Patientengruppen zweckmäßig sind, ist unter dem Gebot der Wirtschaftlichkeit die preiswerteste Alternative vorzuziehen.“

Selbstverständlich können immer patientenindividuelle Aspekte dazu führen, dass ein Mittel dann im Einzelfall trotzdem nicht angemessen ist, sodass von diesem Grundsatz abgewichen werden muss.

Dem trägt der Gemeinsame Bundesausschuss auch Rechnung, indem er im ersten Absatz im letzten Satz schreibt:

„Die Auswahl richtet sich in erster Linie nach dem Nebenwirkungsprofil und nach dem Preis.“

Schon die Reihenfolge in diesem Satz macht deutlich, dass das Nebenwirkungsprofil höher anzusiedeln ist als der Preis. Insofern trägt die Argumentation nicht.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (11):

Die ICS-Dosis bei asymptomatischen Patienten lässt sich unter Montelukast reduzieren (Anlage 3: Löfdahl 1999) beziehungsweise bei symptomatischen Patienten die ICS-Dosisverdoppelung vermeiden (Anlage 4: Price 2003). Die Studie von Price zeigt eine mindestens Ebenbürtigkeit von Montelukast zu einer Verdoppelung der Steroiddosis in allen Endpunkten und der Therapieerfolg stellt sich deutlich schneller ein (ein bis drei Tage nach Therapiebeginn). Die Kausalkette zwischen ICS-Dosis und unerwünschten patientenrelevanten Effekten ist so hinreichend etabliert, dass es keine zwingende Erfordernis gibt, dies zur weiteren Beweisführung durch direkte Vergleichsuntersuchungen mit Montelukast zu untermauern, sodass die ICS-Dosiseinsparung als valides Surrogat für patientenrelevanten Nutzen aufgefasst werden kann.

Stellungnahme:

Die Arbeit von Löfdahl (Anlage 3) ist umfangreich beschrieben worden im Bericht des IQWiG. Zum Studiendesign ist dort auch Stellung genommen worden. In dieser Studie wurde die ICS-Dosis abhängig von der erreichten Asthmakontrolle verändert. Wie das IQWiG schreibt, dient der Symptom-Score als Maß für die Asthmakontrolle. Die ICS-Dosis kann somit nur verringert werden, wenn der Symptom-Score in gewissem Rahmen stabil bleibt. In einem solchen Design ist der Symptom-Score nach Auffassung des IQWiG nicht geeignet, den Effekt der Montelukast-Therapie zu beschreiben. Er dient lediglich der Überprüfung, ob die kontrollierte Absenkung der ICS-Dosis nicht doch zu einer Verschlechterung der Erkrankung führt. Dem schließt sich der Gemeinsame Bundesausschuss an.

Die zuletzt tolerierte tägliche ICS-Dosis war in der Studie von Löfdahl 727 beziehungsweise unter Montelukast-Kombination 526 µg/Tag, Δ 201 µg. Die Autoren schreiben, dass es keine wesentliche Differenz im Hinblick auf die Frequenz von klinischen oder labormäßig festgehaltenen Nebenwirkungen gab. Wie auch dem IQWiG-Bericht zu entnehmen ist, beendeten neun Patienten unter Placebo und vier unter Montelukast die Studie wegen Verschlechterung des Asthmas.

Die Studie von Price (Anlage 4) wurde vom IQWiG ausgeschlossen, da in ihr ein zu hoher Anteil von Patienten mit schwerem Asthma aufgenommen wurde. Allerdings wird sie unter Sensitivitätsanalysen unter 5.3.5 im Bericht näher analysiert. Das IQWiG kommt auch zu dem Schluss, dass vergleichbare Ergebnisse für die Studiengruppen erzielt werden konnten und dass diese Arbeit das ICS-Einsparpotenzial von Montelukast, das in der Studie von Löfdahl (1999) gezeigt wurde, bestätigt.

Unerwünschte Ereignisse traten insgesamt in der Arbeit von Price in der Montelukast-Budesonid-Gruppe bei 37,1 % auf und in der Kontrollgruppe, die nur Budesonid 1600 g erhielten, in 41,3 %. Wie die Autoren selbst schreiben, war die Studie weder entworfen noch gepowert, um Differenzen bezüglich nicht häufiger Nebenwirkungen zu finden. Die Autoren schlussfolgern, dass die beiden Behandlungsregime gut toleriert werden konnten.

Dem Argument des Einwänders, dass bezüglich der Nebenwirkungen die Studie von Price ein valides Surrogat darstellt, ist nicht zu folgen. In direkt vergleichenden Untersuchungen sind entsprechend die Nebenwirkungen auch zu untersuchen. Nebenwirkungen sind auch gegen Wirkungen abzuwägen. Dem Argument kann letztlich nicht gefolgt werden.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (12):

Die Bewertung von Montelukast beim Belastungsasthma entspricht nicht dem aktuellen Stand, verwiesen wird auf die Anlage 6, die Stellungnahme von Prof. Sorichter und die Stellungnahme von Prof. Virchow sowie die mündliche Stellungnahme von Fachexperten beim IQWiG. Die Zulassungsbehörden würden ebenso wie die Fachkreise üblicherweise FEV1 als Standard benutzen. Da das IQWiG andere Endpunkte gewählt habe, sind wichtige Studien ausgeschlossen worden und es erfolgt eine nicht sachgerechter Bewertung.

Stellungnahme:

In der Anlage 6, der Stellungnahme von Prof. Stephan Sorichter, Freiburg, verweist dieser darauf, dass er neben den vom IQWiG gewählten Zielgrößen noch zusätzlich die

Protektion vor belastungsinduzierter Bronchokonstruktion mit der Zielgröße FEV1 für sinnvoll hält. Allerdings weist er auf Folgendes hin:

„Die prozentuale Einschätzung bezüglich des FEV1-Abfalls variiert allerdings je nach eingesetztem Provokationstest zwischen 10 und 20 %."

Im Weiteren führt er aus, dass im Spitzensport das Olympische Komitee ein Regelwerk entworfen hat und sich hier die Problematik besonders darstellt. Auch bei Kindern sei FEV1 der Standardmarker.

Die europäische Zulassungsbehörde hat eine Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products and the Treatment of Asthma (CPMP/EWP/2922/01), dass über die Webseite abrufbar ist, erlassen. FEV1 findet sich hier lediglich bei der Auswahl der Patienten, unter den Lungenfunktionsparametern als klinischen Endpunkt sowie bei der Dosiswirkungsbeziehung.

Als klinischer Endpunkt wird es nicht aufgeführt. Besondere Ausführungen zum Belastungsasthma finden sich in dieser Prüfrichtlinie der europäischen Zulassungsbehörde nicht. Zur aufgeworfenen Problematik von Asthma im Spitzensport verweist Prof. Sorichter aus Freiburg bereits auf die besondere Rolle, die Doping hier spielt. Wie bekannt, sind eine Reihe von Asthmamitteln gleichzeitig auch nicht erlaubte Dopingmittel beziehungsweise werden nur zugelassen, wenn Asthma beim Sportler diagnostiziert werden konnte. Darüber hinaus führt Prof. Sorichter bereits auf Seite 6 aus, dass außerhalb des Leistungssports die körperliche Belastung „oft die Qualität der Entzündungskontrolle" widerspiegelt (Seite 6).

Der Gesetzgeber hat in § 35 b Abs. 1 Satz 4 Folgendes festgehalten:

„Beim Patienten-Nutzen sollen insbesondere die Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität, bei der wirtschaftlichen Bewertung auch die Angemessenheit und Zumutbarkeit der Kostenübernahme durch die Versichertengemeinschaft, angemessen berücksichtigt werden."

Demnach sind die Kriterien, nach denen das IQWiG bewerten soll, Folgende:

- Verbesserung des Gesundheitszustandes
- Verkürzung der Krankheitsdauer

- Verlängerung der Lebensdauer
- Verringerung der Nebenwirkungen
- Verbesserung der Lebensqualität.

FEV1 gehört zu den so genannten Surrogatparametern. Von den gesetzlich aufgeführten Outcome-Parametern wird es direkt nicht erfasst.

Das IQWiG ist mit der Forderung nach klinischen Outcome-Parametern sachgerecht aus der Perspektive der gesetzlichen Krankenversicherung vorgegangen.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (13):

Das IQWiG hat nachfolgende Studien zu Unrecht aus der Bewertung ausgeschlossen, so zum Beispiel die Studie von Price 2003. In der Anlage 5 kann gezeigt werden, dass der Behandlungseffekt unabhängig vom Asthmaschweregrad war, sodass eine Aussage zu der zugelassenen Indikation durchaus möglich ist. Der Ausschluss sei von daher nicht gerechtfertigt.

Stellungnahme:

Die Anlage 5 ist die Stellungnahme der Firma MSD zum Vorbericht. In diesem Vorbericht wird auf Seite 3 ein Punkt aufgeführt, der benannt ist „Berücksichtigung der Studien zur ICS-Einsparung unter Montelukast“. Hier findet sich eine Anlage 5 aufgeführt, in der die Studie von Price weiter analysiert wurde. In dem gleichen Papier wird dies wie folgt genannt: „Auswertung der Studie von Price 2003, stratifiziert nach Ausgangs-FEV1“.

Ein Literaturzitat ist nicht angegeben. Diese Anlage ist auch nicht mitgereicht worden.

Wie bereits oben dargestellt, hat das IQWiG diese Studie ausgeschlossen, da es zu viele Patienten mit schwerem Asthma enthielt und Montelukast nicht zugelassen ist für schweres Asthma.

Auf der anderen Seite hat das IQWiG aber umfassend zur Studie von Price Stellung genommen.

Eine Studie auszuschließen für eine Studienpopulation, für die keine Zulassung existiert, ist sachgerecht. Wenn sich bei einer späteren Analyse der Studie findet, dass auch Patienten mit schwerem Asthma in gleicher Hinsicht reagieren, ist dies eine nicht geplante Analyse, die anfällig ist für Verzerrungen.

Der Ausschluss der Price-Studie ist sachgerecht, der G-BA schließt sich dem Vorgehen des IQWiG an.

Beschluss

Keine Änderung.

4.2.3.3 „IV. Verletzungen der allgemeinen sozialverwaltungsrechtlichen Anforderungen des SGB X“

- Einwand (14):

Der Berichtsplan wurde nicht zur Anhörung gestellt. Verwiesen wird auf das Gutachten von Prof. Kingreen (Anlage 1) zum sozialrechtlichen Verfahren und geltenden Rechtsgrundsätzen sowie das Gutachten von Prof. Wasem (Anlage 7) aus methodologischer Sicht.

Stellungnahme:

Soweit das IQWiG in dem von ihm durchgeführten Stellungnahmverfahren den Berichtsplan nicht zur Anhörung gestellt hat, stellt dies keinen Verfahrensfehler dar. Der Gesetzgeber hat bei der Neufassung des § 35b Abs.1 SGB V durch die Regelung in Satz 8 klargestellt, dass die erweiterten Anhörungspflichten, insbesondere zu Berichtsplänen, sich lediglich auf solche Nutzenbewertungen beziehen, die entweder erst nach dem Inkrafttreten des GKV-WSG aufgenommen werden oder zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen sind. Daraus folgt im Umkehrschluss, dass Nutzenbewertungen, die bis zum Inkrafttreten vom IQWiG abgeschlossen worden sind, in ihrer Gültigkeit unberührt bleiben (vgl. Gesetzesbegründung zur Neufassung des GKV-WSG). Da die Nutzenbewertung zu Montelukast bereits vor Inkrafttreten des GKV-WSG abgeschlossen worden ist, finden die verfahrensrechtlichen Vorschriften des §35b Abs.1 SGB V keine (rückwirkende) Anwendung.

Das IQWiG hat durch die Art und Weise der Gestaltung des Verfahrens zur Erstellung von Nutzenbewertungen auch nicht gegen allgemeine sozialverwaltungsrechtliche Anforderungen des SGB X verstoßen. Dies ergibt sich bereits daraus, dass die Vorschriften des SGB X auf das Bewertungsverfahren des IQWiG keine Anwendung finden. Das

Bewertungsverfahren des IQWiG erfüllt ganz offensichtlich nicht die Voraussetzungen eines Verwaltungsverfahrens nach § 8 SGB X. Danach ist das Verwaltungsverfahren i. S. d. SGB X die nach außen wirkende Tätigkeit der Behörden, die auf die Prüfung der Voraussetzungen, die Vorbereitung und den Erlass eines Verwaltungsaktes oder auf den Beschluss eines öffentlich-rechtlichen Vertrages gerichtet ist.

Wie sich aus dem Wortlaut des § 35b Abs. 2 S. 1 SGB V ergibt, leitet das IQWiG seine Nutzenbewertungen nach Abs. 1 dem Gemeinsamen Bundesausschuss als Empfehlung zur Beschlussfassung nach § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 6 SGB V zu. Gesonderte Klagen gegen die Nutzenbewertungen des IQWiG zu Arzneimitteln sind gem. § 35b Abs. 4 SGB V unzulässig. Daraus folgt, dass die Nutzenbewertungen des Instituts unmittelbar keine rechtlichen Wirkungen entfalten. Diese treten erst durch die Umsetzung der Bewertungen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss für die gesetzliche Krankenversicherung ein (vgl. BT-Drucks. 15/1525, S. 89).

Daraus folgt, dass die Tätigkeit des IQWiG, soweit es die Abgabe von Empfehlungen gegenüber dem Gemeinsamen Bundesausschuss betrifft, keine nach außen wirkende Verwaltungstätigkeit darstellt. Damit ist eine wesentliche Voraussetzung für die Einstufung des Bewertungsverfahrens des IQWiG als Verwaltungsverfahren i. S. d. § 8 SGB X nicht erfüllt, mithin eine unmittelbare Anwendung des SGB X auf das Bewertungsverfahren des IQWiG ausgeschlossen.

Eine Anwendung der allgemeinen sozialverwaltungsrechtlichen Anforderungen des SGB X kommt auch nicht unter dem Gesichtspunkt in Betracht, dass das IQWiG mit seinen Empfehlungen zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln den G-BA bei seiner auf Außenwirkung gerichteten normsetzenden Tätigkeit unterstützt. Denn auch auf das Verfahren der Normsetzung findet das SGB X nach einhelliger Auffassung in Rechtsprechung Literatur keine Anwendung.

Grundsätzlich ist es korrekt, dass gesetzlich die Beteiligung im Gesetz neu so geregelt ist, dass in allen wichtigen Abschnitten des Bewertungsverfahrens Anhörungsverfahren vom IQWiG durchzuführen sind. Bei der Berichterstellung gab es eine solche gesetzliche Regelung noch nicht.

Durch die erneute Anhörung soll dem Stellungnehmer jedoch Gelegenheit gegeben werden, sich hierzu zu äußern. An dieser Stelle gibt er allerdings keine konkreten Vorschläge in dieser Hinsicht.

Zu dem Gutachten von Prof. Wasem, Dr. Aidelsburger, Dr. Ulle:

Es handelt sich um ein Gutachten im Auftrag der Herstellerfirma MSD.

Die Gutachter legen dar, dass neben öffentlich zugänglichen Unterlagen auf der Internetseite des IQWiG und des G-BA auch weitere Korrespondenz von der Firma MSD zur Verfügung gestellt wurde, deren Vollständigkeit von den Verfassern jedoch nicht gewährleistet werden können.

Es wird dann unter Abbildung 1 ein Verfahrensablauf bei der Nutzenbewertung gemäß GKV-WSG dargelegt. Hierzu ist festzuhalten, dass bereits im ersten Schritt bei der Auftragskonkretisierung Beauftragung externer Sachverständiger und Einbindung verschiedenster Organisationen (Patientenbeauftragter der Bundesrepublik, Sachverständiger aus medizinischer Wissenschaft und Praxis, Sachverständige aus Gesundheitsökonomie, Wissenschaft und Praxis, Sachverständige aus pharmazeutischer Wissenschaft und Praxis, Arzneimittelhersteller und Berufsvertretungen der Apotheker) einzubeziehen seien.

Dies ist sehr unüblich, da die Auftragskonkretisierung üblicherweise mit dem Auftragsteller erfolgt (also hier G-BA oder BMG). Aus welchem Gesetzestext dies abzuleiten ist, ist nicht nachvollziehbar.

Auch findet sich im § 139 nicht, dass Patientenvertreter, Selbsthilfeorganisationen und Patientenvertreter der Bundesregierung neben dem G-BA und dem BMG beauftragen können. Vielmehr können diese Institutionen gemäß § 139 b Abs. 1 einen Antrag beim Gemeinsamen Bundesausschuss beantragen. Vermutlich liegt diese Fehlinterpretation des § 139 b Abs. 1 der Darstellung zugrunde.

In der Bewertung kommt der Bericht zu der Stellungnahme, dass eine deutlich geringere Einbindung als der im GKV-WSG genannten Sachverständigen bei diesem Bericht erfolgt ist. Dies ist verständlich, da eine explizite Einbindung damals im Gesetz nicht vorgesehen war. Andererseits stand es nach dem Methodenpapier 1.0 jedem Bürger und jeder Institution frei, sich zu beteiligen. Insofern hätten auch die im Gesetz genannten Sachverständigen, so sie denn gewollt hätten, sich melden können. Das Gleiche trifft auf die Patientenvertreter zu. Darauf hinzuweisen bleibt noch, dass Patientenvertreter auch im Gemeinsamen Bundesausschuss mitwirken können und dort auch bei der Konkretisierung der Aufträge.

Es ist korrekt, dass zum Berichtsplan damals das IQWiG keine Anhörung durchführte. Allerdings gab es keine gesetzlichen Vorschriften zu einem Anhörungsverfahren beim IQWiG. Das Institut hat von sich aus eine sehr weit gefächerte Anhörung damals beschlossen.

Bemängelt wird, dass es zu zeitlichen Verschiebungen gekommen ist, ohne dass es dafür eine Erklärung gibt.

Hierzu ist dahingehend Stellung zu nehmen, dass eine zeitliche Verschiebung eigentlich keiner Begründung bedarf gegenüber der Öffentlichkeit, allenfalls gegenüber dem Auftraggeber. Das Institut hat regelmäßig im Unterausschuss „Arzneimittel“ informiert.

Außerdem wird kritisiert, dass die Formulierung von vier Arbeitsaufträgen für die Indikation Asthma nicht transparent ist. Auch dies gehört zu den Konkretisierungen gegenüber dem Auftraggeber.

Es wird festgehalten, dass der Ausschluss des Patientenverbandes DAAB wegen nicht erklärter Interessenskonflikten transparent dargestellt wird, allerdings gelte die Offenlegung von Interessenskonflikten nur für die Mitarbeiter des IQWiG und der mit der Durchführung der Nutzenbewertung beauftragten externen Sachverständigen.

Hierzu ist dahingehend Stellung zu nehmen, dass dies nicht sachgerecht ist. Mittlerweile erfolgen Interessenskonfliktserklärungen auch zum Beispiel beim Gemeinsamen Bundesausschuss. Im Sinne einer Transparenz ist zu fordern, dass selbstverständlich alle im Verfahren dies darlegen.

Angeregt wird, dass eine Weiterleitung aller eingegangenen Stellungnahmen und der gesamten Korrespondenz vor einer Anhörung stattfindet sowie eines Fazits der Nutzenbewertung.

Hierzu ist anzumerken, dass dies im Grundsatz dann dahin führt, dass nicht ein Bericht angehört wird beziehungsweise seine Vorformen, sondern dass die Stellungnahmen der Stellungnahmen zur Anhörung gestellt werden.

Auch wird angemerkt, dass nicht deutlich dargestellt wird im Sinne einer hohen Verfahrenstransparenz, in welcher Form die Stellungnahmen von Prof. Hasford und Prof. Sorichter bei der Bewertung berücksichtigt wurden.

Maßgeblich für die Umsetzung des Berichts ist nicht die Form der Berücksichtigung, sondern der Inhalt der Berücksichtigung. Darüber hinaus ist festzuhalten, dass die Ausführungen von Prof. Hasford auf die SMART-Studie aufbauen und diese an mehreren Stellen im IQWiG-Bericht diskutiert wird. Somit ist inhaltlich zumindest die Anmerkung von Prof. Hasford eingeschlossen.

Die Eingaben von Prof. Sorichter sind aufgeführt.

Bezüglich der geänderten Zulassung wird mangelnde Verfahrenstransparenz angemahnt. Es handelt sich jedoch um eine Konkretisierung, die im G-BA besprochen wurde, da dieser der Auftraggeber war.

Im Weiteren werden dann Verfahrensabläufe in verschiedenen Ländern dargestellt. Hierbei handelt es sich im Einzelnen um

- England und Wales (NICE)
- Irland (IPAH)
- Norwegen
- Österreich
- Schweden
- Kanada und
- Australien.

Bei dieser Auflistung fällt schon auf, dass zum Beispiel Schottland und Holland hier nicht aufgeführt sind.

Auf Seite 51 findet sich dann, dass es keinen einheitlichen Standard gibt, sondern dass dieser „sehr heterogen“ sei. Herausgezogen wird dann der Vergleich mit England und Wales. Dabei werden auch gesetzliche Unterschiede beziehungsweise Verfahrensweisen nebeneinander gestellt. So gibt es bei NICE einen so genannten „scoping workshop“, während gesetzlich in § 139 a Abs. 5 eine nachrangige Anhörungsbeteiligung vorgesehen ist.

Im Weiteren wird darauf hingewiesen, dass sechs beziehungsweise vier DinA4-Seiten unzureichend seien. Dabei bleibt anzumerken, dass wie zum Beispiel in diesem Fall weitere Unterlagen von MSD eingereicht wurden, die diesen Umfang deutlich übersteigen.

Dargestellt wird, dass die Fristen zur Stellungnahme beim IQWiG-Methodenpapier 2.0 jeweils vier Wochen waren, während dies bei NICE von 20 Werktagen über vier Wochen beziehungsweise 15 Werktage erfolgt. Besonders hervorgehoben wird, dass das IQWiG in Wochen rechnet, während NICE in Werktagen. Da die Anhörung zu Montelukast in die Weihnachtszeit fiel, waren es 18 Werktage.

Dies liegt dann aber im Rahmen dessen, was NICE auch macht.

Abschließend wird dann bemängelt, dass die Entscheidung des G-BA sowohl über die Auswahl des Themas als auch der Umgang mit dem Abschlussbericht des IQWiG bedacht werden sollte.

Darauf hinzuweisen bleibt, dass mit einem erneuten Anhörungsverfahren die Transparenz beim G-BA für den allgemeinen Bürger sicherlich nicht erhöht wurde. Allerdings ist dem Stellungnehmer jetzt noch einmal Gelegenheit gegeben worden, konkrete Wünsche zu äußern.

Das Gutachten von Prof. Wasem erfolgte unter anderer Fragestellung und ist in dieser Hinsicht nicht zielführend.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (15):

Der Berichtsplan enthält keine nachvollziehbare Begründung und entspricht daher nicht der europäischen Transparenz-Richtlinie.

Stellungnahme:

Der Berichtsplan wurde anhand des Methodenpapiers erstellt und dieser war öffentlich zugänglich. Von daher besteht Transparenz.

Ein Verfahrensfehler ergibt sich auch nicht daraus, dass das IQWiG sein Bewertungsverfahren nicht nach den Verfahrensvorschriften der Richtlinie 89/105/EWG des Rates vom 21.12.1988 (im folgenden: Transparenzrichtlinie) ausgestaltet hat. Denn die Transparenzrichtlinie ist auf das Bewertungsverfahren des IQWiG nach § 35b Abs. 1 und Abs. 2 i. V. m. § 139a SGB V nicht anwendbar. Die Transparenzrichtlinie betrifft - so ihr Titel - "die Transparenz von Maßnahmen zur Regelung der Preisfestsetzung bei Arzneimitteln für den menschlichen Gebrauch und ihre Einbeziehung in die staatlichen Krankenversicherungssysteme" in den Mitgliedsstaaten der Europäischen Gemeinschaften und soll das Funktionieren des gemeinsamen Marktes für Arzneimittel sicherstellen (Präambel, Abs. 4). Alle Betroffenen sollen überprüfen können, ob die den Arzneimittelmarkt betreffenden Maßnahmen der Mitgliedsstaaten zur Kostendämpfung im Gesundheitswesen möglicherweise mengenmäßige Beschränkungen für die Ein- oder Ausfuhr darstellen

oder einen solchen Effekt haben (Präambel, Abs. 6). Die einzelnen Regelungen der Richtlinie beziehen sich auf die

- Genehmigung von Abgabepreisen für Arzneimittel als Voraussetzung für deren in Verkehrbringen (Art. 2),
- Genehmigungspflicht von Preiserhöhungen (Art. 3),
- Anordnung eines Preisstopps für Arzneimittel (Art. 4),
- Kontrolle der Gewinne von Arzneimittel importierenden Personen (Art. 5) sowie auf die
- Einführung von Positivlisten (Art. 6) und Negativlisten (Art. 7).

Geregelt sind jeweils Grundsätze des einzuhaltenden Verwaltungsverfahrens einschließlich einer Begründungspflicht für die einzelnen staatlichen Maßnahmen zur Herstellung der Transparenz.

Wie sich dem Regelungsauftrag des § 35b Abs. 1 SGB V in Bezug auf die Bewertung von Arzneimitteln unschwer entnehmen lässt, sind dem IQWiG keine Aufgaben zugewiesen, die unter die einzelnen Regelungen der Richtlinie in Art. 2 bis 7 subsumiert werden könnten. Im Bezug auf die Bewertung von Arzneimitteln erschöpft sich der gesetzliche Auftrag des IQWiG darin, deren Nutzen zu bewerten (§ 35b Abs. 1 S. 1 SGB V). Nutzenbewertungen können für jedes erstmals verordnungsfähige Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen sowie für andere Arzneimittel, die von Bedeutung sind, erstellt werden (§ 35b Abs. 1 S. 2 SGB V). Das Institut bestimmt einheitliche Methoden für die Erarbeitung der Bewertungen und veröffentlicht diese abruffähig im Internet (§ 35b Abs. 1 S. 3 SGB V).

Daraus wird deutlich, dass sich der Auftrag des IQWiG darauf beschränkt, den Nutzen von Arzneimitteln nach wissenschaftlichen Kriterien zu bewerten, ohne dass dies irgendwelche Auswirkungen auf die Verordnungsfähigkeit der zu bewertenden Arzneimitteln im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung hat. Dies ergibt sich zum einen daraus, dass der Gesetzgeber durch die Regelung in § 35b Abs. 4 SGB V gesonderte Klagen gegen Bewertungen des IQWiG ausgeschlossen hat, woraus folgt, dass Nutzenbewertungen des Instituts unmittelbar keine rechtlichen Wirkungen entfalten. Diese treten

erst durch die Umsetzung der Bewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss für die gesetzliche Krankenversicherung ein (vgl. hierzu auch die Gesetzesbegründung zum GMG).

Zum anderen bestimmt § 35b Abs.2 Satz 1 SGB V, dass das IQWiG seine Nutzenbewertungen dem Gemeinsamen Bundesausschuss als Empfehlung zur Beschlussfassung nach § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 6 SGB V zuleiten soll. Danach liegt es im Ermessen des Gemeinsamen Bundesausschusses, in welcher Weise er von der Empfehlung des IQWiG Gebrauch macht, sei es, dass er auf der Grundlage einer IQWiG-Empfehlung Therapiehinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise erlässt (§ 92 Abs. 2 S. 6 SGB V), sei es, dass er die Empfehlung für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 SGB V nutzt oder wie im vorliegenden Fall, die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln nach § 92 Abs. 1 S. 1 Hs. 3 SGB V einschränkt.

Aus dieser Regelungssystematik wird deutlich, dass sich die Aufgabenstellung des IQWiG allein darauf beschränkt, die Fragen zum Nutzen von Arzneimitteln zu beantworten, zu deren Klärung der Gemeinsame Bundesausschuss es beauftragt hat, das IQWiG ist hingegen nicht befugt, dem Gemeinsamen Bundesausschuss zu empfehlen, geschweige denn bindende Vorgaben zu machen, in welcher Weise die Empfehlung in die Arzneimittel-Richtlinie umzusetzen ist. Dies ist nach dem eindeutigen Wortlaut des § 35b Abs. 2 S. 1 SGB V allein Aufgabe des Gemeinsamen Bundesausschusses. Er hat nach pflichtgemäßem Ermessen darüber zu entscheiden, welches der ihm zur Verfügung stehenden Instrumente zur Gewährleistung einer ausreichenden, zweckmäßigen und wirtschaftlichen Arzneimittelversorgung zu wählen ist, um die Empfehlung in die AMR umzusetzen.

Die Empfehlungen des IQWiG mögen zwar in medizinisch-fachlicher Hinsicht eine hohe Tatbestandswirkung entfalten, in Bezug auf ihre Implementierung in die Arzneimittel-Richtlinie haben sie jedoch keine präjudizierende Wirkung. Die Empfehlungen des IQWiG binden den Gemeinsamen Bundesausschuss folglich nicht in einer Weise, dass bereits mit der Abgabe der Empfehlung feststeht, dass ihre Umsetzung entweder in dem Erlass eines Therapiehinweises, der Bildung einer Festbetragsgruppe oder der Verordnungseinschränkung bzw. Verordnungsausschluss eines Arzneimittels mündet. Es gibt also keinen Automatismus zwischen der Abgabe der Empfehlung des IQWiG und der Wahl eines bestimmten Steuerungsinstrumentes durch den Gemeinsamen Bundesausschuss zur Umsetzung der Empfehlung in die Arzneimittel-Richtlinie.

Aufgrund der Zweckbestimmung der Empfehlungen und ihrer fehlenden Rechtsverbindlichkeit berühren die Empfehlungen des IQWiG Arzneimittelhersteller damit noch nicht in ihren Rechten. Vor diesem Hintergrund kommt auch eine sinngemäße Anwendung der

Bestimmungen der Transparenzrichtlinie auf das Verfahren des IQWiG, hier insbesondere des Art. 7, nicht in Betracht. Dem Interesse der pharmazeutischen Industrie, an der Entstehung von Empfehlungen in grundrechts- und europarechtskonformer Weise beteiligt zu werden, ist somit durch die Durchführung eines zweistufigen Stellungnahmeverfahren (schriftlich und mündlich) hinreichend Rechnung getragen. Dem Grundsatz einer transparenten Verfahrensgestaltung wird dadurch entsprochen, dass das IQWiG die Methodik zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Allgemeinen sowie die konkreten Arbeitsschritte im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Besonderen, beginnend mit der Veröffentlichung eines Berichtsplan, anschließend eines Vorberichts und schließlich eines Abschlussberichts, für die betroffenen Arzneimittelhersteller abrufbar im Internet veröffentlicht. Weitergehende Anforderungen in Bezug auf eine sachgerechte Verfahrensteilhabe sind danach nicht erforderlich.

Beschluss

Keine Änderung

- Einwand (16):

Der Hersteller hat am 31. März 2006 den G-BA und das IQWiG angeschrieben wegen der Indikationserweiterung von Montelukast in der Monotherapie bei Kindern. Der G-BA hat laut Herstellerfirma bis heute über diesen Antrag nicht entschieden. Das IQWiG hat am 5. Mai 2006 mitgeteilt, dass hierzu kein Auftrag des G-BA vorläge. Im Parallelverfahren A05-13 hat eine Zulassungserweiterung zu einer erneuten Beauftragung des IQWiG geführt.

Stellungnahme:

Der Bericht A05-13 ist der Abschlussbericht zur fixen Kombination aus ICS und LABA beim Asthma. Hier ist es nicht zu einer Zulassungserweiterung gekommen, sondern zu Neuzulassungen. Insofern ist der Fall auch etwas anders gelagert.

In der Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“ am 6. April 2006 wurde eine Arbeitsgruppe zur Erstellung des Therapiehinweises unter Berücksichtigung des aktuellen Zulassungsstandes beauftragt. Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingerichtete Arbeitsgruppe hat am 18. Mai 2006 auf der Basis der nach dem IQWiG-Bericht erteilten Zulassung für Kinder in der Monotherapie über den Therapiehinweis beraten und entsprechende erweiterte Recherchen in Auftrag gegeben.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (17):

Stellungnahme: Sechs DinA4-Seiten sind zu gering als Format zur Stellungnahme, die Fristen von vier Wochen zur Stellungnahme und zwei Wochen zur wissenschaftlichen Anhörung sind zu knapp bemessen, insbesondere für Firmen mit Sitz im Ausland.

Darüber hinaus ist der Bericht aus dem Peer-Review-Verfahren zu veröffentlichen.

Es wird nicht deutlich im Bericht, in welcher Form die Gutachten von Prof. Jörg Hasford (Anlage 8) und Prof. Stephan Sorichter, die von MSD eingebracht wurden, bei der Bewertung berücksichtigt wurden.

Stellungnahme:

Die Firma selbst hat acht Seiten in der Anhörung beim IQWiG ausgefüllt, lässt man das Vorblatt weg, so wären es sieben Seiten. Darüber hinaus hat sie weitere Materialien eingebracht.

Außerdem wurde ihr mit dem jetzigen Stellungnahmeverfahren vonseiten des G-BA noch einmal Gelegenheit gegeben, zum Vorbericht und zu allen anderen Schritten Stellung zu nehmen. In der Sache wird an diesem Punkt nichts weiter ausgeführt.

Die 4-Wochen-Frist ist, wie bereits oben in dem Gutachten von Prof. Wasem dargestellt, international relativ weit bemessen. Eine Einladung zu einer wissenschaftlichen Anhörung von zwei Wochen erscheint zumindest für Unternehmen völlig ausreichend.

MSD hat seinen Firmensitz im Inland. Darüber hinaus bleibt darauf hinzuweisen, dass nach § 9 Arzneimittelgesetz Arzneimittel nur im Geltungsbereich des Gesetzes durch einen pharmazeutischen Unternehmer in Verkehr gebracht werden, der seinen Sitz im Geltungsbereich dieses Gesetzes, in einem anderen Mitgliedsstaat der Europäischen Union oder in einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den europäischen Wirtschaftsraum hat. Angesichts moderner Kommunikationswege und Transportmöglichkeiten trägt dieses Argument nicht.

Inwieweit Vorberichte, hier „Peer-Review-Verfahren“ genannt, öffentlich gemacht werden sollen, ist nicht nachzuvollziehen. Sie dienen der internen Abarbeitung. Letztlich trägt das IQWiG für den Letztbericht die Verantwortung.

In welcher Form die Gutachten, zum Beispiel von Prof. Hasford (Anlage 8), eingegangen sind, ist gegenüber dem Inhalt nachrangig. Wie bereits ausgeführt, setzt sich inhaltlich die Stellungnahme von Prof. Hasford mit den Risiken von Beta-2-Sympathomimetika auseinander, insbesondere mit der maßgeblichen Studie, der SMART-Studie. Diese ist ausgiebig inhaltlich im IQWiG-Bericht zitiert worden sowie in der Anhörung. Insofern hat eine inhaltliche Auseinandersetzung stattgefunden.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (18):

Nach Auffassung des Stellungnehmers wären folgende schwerwiegende Fehler bei einer früheren Einbindung der jetzt in § 139 a Abs. 5 SGB V genannten Personenkreises vermieden worden. Es handelt sich um Folgende:

„a) eine niedrigere Kortikosteroiddosis als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt worden;

b) der untrennbar mit Montelukast verbundene Zusatznutzen bei SAR berücksichtigt worden;

c) bei der Bewertung des Belastungsasthmas die in den Fachkreisen gebräuchlichen internationalen Standards (Endpunkte) verwendet worden;

d) die für Salmeterol belegten Sicherheitsbedenken beim Vergleich mit Montelukast angemessen berücksichtigt worden.“

Stellungnahme:

Zu a): Wie bereits oben aufgeführt, ist eine niedrigere Kortikosteroiddosis kein patientenrelevanter Endpunkt, da kein eindeutiger Nachweis besteht, ab welchen Steroiddosisverringerungen mit einer Verringerung der Nebenwirkungen zu rechnen ist. Üblicherweise wird davon ausgegangen, dass niedrigere bis mittlere Dosierungen mit keinen wesentlichen Nebenwirkungen verknüpft sind. Unter Versorgungsgesichtspunkten sind je-

doch nicht nur die Nebenwirkungen der Kortikosteroide, sondern aller Nichtsteroide anzuschauen. Im Übrigen hat eine Bewertung der Nebenwirkungen im IQWiG-Bericht und im Therapiehinweis stattgefunden.

Zu b): Der Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses ging ausschließlich zu dem Indikationsgebiet Asthma. Für die saisonale allergische Rhinitis liegt keine alleinige Zulassung vor, sondern nur in Verknüpfung mit Asthma. Auch im Anhörungsverfahren beim Gemeinsamen Bundesausschuss wurde dies thematisiert, allerdings hat der Hersteller keinerlei Studien eingereicht, die in dieser Indikation einen Zusatznutzen von Montelukast belegen. Die Standardtherapie der saisonalen allergischen Rhinitis erfolgt mit Antihistaminika. In diesem Zusammenhang ist interessant, dass die Firma Schering-Plough berichtet, dass sie eine US-amerikanische Zulassung für die Kombination ihres Antihistaminikums mit dem Wirkstoff Loratadin mit Montelukast für die allergische Rhini-tis anstrebt (http://www.schering-plough.com/schering_plough/news/release.jsp?releaseID=1045419 [30.08.2007])

Zu c): Der Endpunkt FEV1 für Belastungsasthma ist in der europäischen Prüfrichtlinie nicht angegeben, siehe oben. FEV1 ist ein Surrogatparameter. Das IQWiG hat nach symptomorientierten, patientennahen Outcome-Parametern gesucht. Der Bundesausschuss schließt sich dieser Bewertung an, da diese für die Versorgung relevant sind. Im Übrigen finden sie sich auch jetzt im Gesetz, siehe oben.

Zu d): Die Sicherheitsbedenken im Hinblick auf die Anwendung von Salmeterol, insbesondere ohne Kortikosteroide, die durch die SMART-Studie belegt sind, hat die Zulassungsbehörde aufgegriffen und sie haben auch Berücksichtigung gefunden in den Leitlinien. Dieser Gesichtspunkt wurde ausführlich im IQWiG-Bericht gewürdigt. Auch der Therapiehinweis trägt dem Rechnung.

Beschluss

Keine Änderung.

4.2.3.4 „V. Verfahrensfehler des G-BA bei der Umsetzung der Nutzenbewertung des IQWiG“

- Einwand (19):

Der Erkenntnisprozess beim G-BA in der Indikationserweiterung von Montelukast zur Monotherapie bei Kindern ist unklar. Im Therapiehinweis werden Quellenangaben bei den Ausführungen vermieden und das alphabetisch angelegte Literaturverzeichnis erschwert die Findung der Quellen zusätzlich. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass Studien zitiert werden, die im Literaturverzeichnis nicht aufgeführt sind.

Stellungnahme:

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in der gleichen Weise wie das IQWiG in genau den gleichen Datenbanken nach Studien recherchiert. Er hat dies zwischenzeitlich mehrfach durchgeführt, zuletzt am 03.09.2007, damit neuere Studien in die Bewertung einbezogen werden konnten.

Um dem besonderen Problem der Kinder gerecht zu werden, wurde darüber hinaus in Medline und Embase sowie in Cochrane Controlled Trials eine vereinfachte Recherchestruktur durchgeführt, die dazu führt, dass eher mehr Studien gefunden werden. Außerdem wurden die Ein- und Ausschlusskriterien weniger stringent für Kinder als beim IQWiG gehalten.

Alle Studien wurden im Unterausschuss „Arzneimittel-Richtlinien“ vorgestellt, extrahiert und diskutiert.

Das alphabetisch angelegte Literaturverzeichnis ermöglicht es jedem Leser nachzuvollziehen, welche Quellen genutzt wurden.

Dem Einwand, dass Studien zitiert wurden, die im Literaturverzeichnis nicht aufgeführt sind, kann ohne nähere Angaben nicht gefolgt werden.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (20):

Nach dem Willen des Gesetzgebers soll allein dem IQWiG die Aufarbeitung der wesentlichen medizinisch-wissenschaftlichen Fragen einer Nutzenbewertung vorbehalten bleiben, zumal dem G-BA nach eigenem Bekunden der erforderliche medizinische Sachverstand nicht verfügbar ist, insbesondere nicht bei komplexen Fragestellungen wie bei der Bewertung von kompletten Indikationen wie hier. Zumindest müsste eine vollständige

Anhörung eines IQWiG-Verfahrens unter Bekanntgabe der tragenden Gründe für die separate Bewertung durch den G-BA stattfinden.

Stellungnahme:

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat keine komplette Indikation bewerten lassen. Zum Beispiel ist das IQWiG nicht beauftragt worden, zu systemischen Kortikosteroiden, die bei schwerstem Asthma zum Einsatz kommen, oder Anti-IgE eine Bewertung vorzunehmen. Insofern handelt es sich nicht um eine komplette Indikationsbewertung beziehungsweise aller hier zur Verfügung stehender Arzneimittel.

Den maßgeblichen Regelungen des SGB V über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln läßt sich nicht entnehmen, dass der Gesetzgeber eine Alleinzuständigkeit des IQWiG für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln etablieren wollte. So enthalten die Vorschriften über die Bildung von Festbetragsgruppen keine zwingende Verpflichtung für den G-BA, für die Beurteilung von therapeutischen Verbesserungen im Sinne des § 35 Abs.1b SGB V (therapierelevanter Zusatznutzen) eine Nutzenbewertung des IQWiG einzuholen.

Vielmehr stehen dem G-BA, wie bereits mehrfach ausgeführt, zum Zwecke der Bewertung des therapeutischen Nutzens von Arzneimitteln grundsätzlich zwei Instrumente des wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns zur Verfügung: zum einen kann er das IQWiG mit der Bewertung von Arzneimittel beauftragen, zum anderen kann er die Bewertung aber auch selbst durchführen. Beide Vorgehensweisen stehen jedoch nicht in einem Ausschließlichkeitsverhältnis zueinander. Dies ergibt sich aus einer sich am Wortlaut sowie am Sinn und Zweck orientierenden Auslegung des § 35 b Abs.2 Satz 1 SGB V. Danach werden die Nutzenbewertungen des IQWiG dem G-BA als Empfehlung zur Beschlussfassung nach § 92 Abs.1 Satz 2 Nr. 6 SGB V zugeleitet. Der Begriff „Empfehlung“ bedeutet, dass die Nutzenbewertung unmittelbar keine rechtliche Wirkung im Hinblick auf die Entscheidung des G-BA entfaltet. Das Gesetz räumt dem G-BA somit im Hinblick auf die Umsetzung der Nutzenbewertung in die AMR einen eigenen Beurteilungsspielraum ein. Dabei hat der G-BA die Nutzenbewertung als Erkenntnisquelle seiner Entscheidung zugrunde zu legen; das schließt es jedoch nicht aus, dass er im Rahmen einer Gesamtbewertung im Versorgungskontext (vgl. § 20 VerfO) eigene, ergänzende Bewertungen vornehmen kann. Dies wurde in der Vergangenheit z.B. bei der Bewertung der kurz wirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2 von den Arzneimittelherstellern sogar ausdrücklich gefordert.

Der G-BA ist aufgrund der fachlichen und institutionellen Unabhängigkeit des Instituts nicht verpflichtet, im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nach § 92 Abs.3a SGB V den Abschlussbericht des IQWiG im Sinne einer Fachaufsicht vollinhaltlich zur Überprü-

fung stellen; dieser Art der Überprüfung dienten bereits die vom dem IQWiG selbst durchgeführten schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren. Aus der Aufgabenstellung des IQWiG, eine von den Interessengruppen im Gesundheitswesen unabhängige wissenschaftliche Bewertung des Nutzens von medizinischen Leistungen durchzuführen, folgt vielmehr, dass sich die Überprüfung der Empfehlungen des IQWiG durch den G-BA auf eine Plausibilitätsprüfung beschränkt. Das bedeutet, dass der G-BA die Empfehlung darauf hin überprüft, ob das IQWiG, ausgehend von seinem Methodenpapier, von einem zutreffenden und vollständig ermittelten Sachverhalt ausgegangen ist, es sich nicht von sachfremden, willkürlichen oder sonst unsachlichen Erwägungen hat leiten lassen, die wertende Beurteilung in sich schlüssig und nachvollziehbar ist, den Erfordernissen rationaler Abwägung nicht widerspricht und die von ihm selbst aufgestellten Verfahrensgrundsätze eingehalten hat. Dem liegt die Auffassung zugrunde, dass die Methoden, mit denen das IQWiG die medizinischen Leistungen, insbesondere Arzneimittel bewertet, mit den Prinzipien der Nutzenbewertung von Arzneimitteln, wie sie nach dem SGB V auch für den G-BA gelten, grundsätzlich übereinstimmen. Eine inhaltliche Überprüfung der Nutzenbewertung des IQWiG findet lediglich unter dem Gesichtspunkt der Neufassung des § 35b SGB V statt.

Was die vom G-BA selbst vorgenommene Nutzenbewertung anbelangt, kann diese anhand der Aussagen des Therapiehinweises zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Montelukast bei Kindern sowie des im Literaturverzeichnis aufgeführten wissenschaftlichen Erkenntnismaterials inhaltlich nachvollzogen werden.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (21):

Der G-BA soll die Plausibilitätsprüfung, inwieweit er Ausführungen des IQWiG nicht übernimmt, seinen strukturierten Erkenntnisprozess etc. darlegen und insbesondere im zweiten Anhörungsverfahren seine Stellungnahme zum Stellungnahmeverfahren öffentlich darlegen in den tragenden Gründen. Nach der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts genügt es dem Anhörungsrecht nur, wenn neben der beabsichtigten Entscheidung (Therapiehinweis Fassung April 2007) auch die zugrunde liegende Entscheidungsgrundlage dem betroffenen Personen mitgeteilt werden.

Stellungnahme:

Der G-BA überprüft bei der Übernahme einer IQWiG-Empfehlung in die AMR, ob das IQWiG das Verfahren, insbesondere die in seinem Methodenpapier festgelegten Standards zur Nutzenbewertung eingehalten hat und dies den Grundsätzen, wie sie sich aus der Verfahrensordnung für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln ableiten lassen, entspricht (vgl. § 20 Abs. 2 VerfO).

Die Prüfung ergab keine Verfahrensmängel

Der G-BA ist hingegen nicht verpflichtet, im Stellungnahmeverfahren nach § 92 Abs.3a SGB V den stellungnahmeberechtigten Organisationen gegenüber zu begründen, ob und inwieweit er bei der Erstellung des Therapiehinweises der Nutzenbewertung des IQWiG gefolgt ist. Dies kann im übrigen mittelbar den Aussagen des Therapiehinweises zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Montelukast, zur Indikation, Wirkungen Wirksamkeit und Risiken entnommen werden, die auf einer Auswertung des im Literaturverzeichnis aufgeführten wissenschaftlichen Erkenntnismaterials einschließlich der Nutzenbewertung des IQWiG beruhen. Zum Teil wird auf einzelne Unterlagen sogar namentlich Bezug genommen. Der Inhalt dieser Literatur, z.B. die zitierten Leitlinien der Fachgesellschaften, darf bei dem betroffenen Unternehmen als bekannt vorausgesetzt werden. Anhand der Literatur können somit die Verordnungsempfehlungen inhaltlich nachvollzogen werden.

Die von den Stellungnehmern zitierte Rechtsprechung bezieht ausschließlich auf die Durchführung von Verwaltungsverfahren im Sinne des § 8 SGB X. Ein Verwaltungsverfahren i. S. d. § 8 SGB X hat der G-BA indes nicht durchgeführt, da dessen Verfahren weder auf die Vorbereitung oder den Erlass eines Verwaltungsaktes, noch auf den Abschluss eines öffentlich-rechtlichen Vertrages gerichtet war (vgl. § 8 SGB X), sondern auf die Ergänzung einer mit Rechtsnormqualität ausgestatteten Richtlinie i. S. d. § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 6 SGB V. Wie das BSG in seiner Entscheidung vom 31. Mai 2006, B 6 KA 13/05 R ausdrücklich festgestellt hat, sind die

> *"vom Bundesausschuss/G-BA auf der Rechtsgrundlage des § 92 SGB V erlassenen Richtlinien (...) nach der Rechtsprechung der mit dieser Frage befassten Senate des BSG untergesetzliche Normen (...)."*

vgl. BSG, Urteil vom 31. Mai 2006, B 6 KA 13/05 R, zitiert nach www.bsg.bund.de, Rdnr. 28

Maßnahmen mit Rechtsnormqualität werden somit vom Anwendungsbereich des Verwaltungsverfahrens i. S. d. § 8 SGB X, nicht erfasst:

> *"Nicht unter den Begriff des Verwaltungsverfahrens fallen Maßnahmen, die auf den Erlass von **Verordnungen**, **Satzungen** oder allgemeine Verwaltungsvorschriften gerichtet sind."*

vgl. von Wulffen, in: Kommentar zum SGB X, 4. Auflage 2001, § 8 Rdnr. 7

Nach der Rechtsprechung des BSG trifft den Normgeber grundsätzlich keine Begründungspflicht für seine Entscheidungen (BVerfG <Kammer>, Beschluss vom 22. Oktober 2004 - 1 BvR 528/04 ua - juris; ebenso BSGE 89, 259, 266 f = SozR 3-2500 § 87 Nr 34 S 194 f; BSG SozR 4-2500 § 87 Nr 1 RdNr 23). Im Lichte dieser Betrachtung kann ein Normgeber erst recht nicht verpflichtet sein, Entwürfe für den Erlass von Rechtsnormen, die er in einem Stellungnahmverfahren zur Anhörung stellt, mit einer ausführlichen Begründung zu versehen. Der G-BA war daher nicht verpflichtet, den stellungnahmeberechtigten Organisationen weitergehende Entscheidungsgrundlagen zum Therapiehinweis zu Montelukast zur Verfügung zu stellen.

Beschluss

Keine Änderung

4.2.3.5 „VI. Inhaltliche Fehler des Therapiehinweises“

- Einwand (22):

Der G-BA hat dem IQWiG vier Aufträge zur Nutzenbewertung im Indikationsgebiet Asthma erteilt. Der Reihenfolge der Nummerierung kann entnommen werden, dass zunächst die in den Leitlinien empfohlene Basistherapie mit ICS hätte bewertet werden sollen. Danach wäre Montelukast als letztes bewertet worden. Dies ist methodologisch und wissenschaftlich nicht gerechtfertigt, denn nun wird Montelukast mit anderen Substanzen verglichen, die noch keiner Bewertung unterzogen wurden.

Stellungnahme:

Um die Arbeit zu strukturieren, sind die Nutzenbewertungsaufträge zu Asthma geteilt worden. Durch die umfassende Recherche des IQWiG werden alle Arzneimittel, zu denen es entsprechende Studien gibt, in der Bewertung von Montelukast einbezogen. Insofern trägt dieser Einwand nicht.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (23):

Im Therapiehinweis wird die Kombination von ICS mit langwirksamen Betasympathomimetika als „Therapie der ersten Wahl“ empfohlen. Das IQWiG hat aber nur festgestellt, dass Montelukast als Zusatzmedikation im Verhältnis zu Salmeterol/ICS keinen Zusatznutzen hat. Dies unterstreicht, dass für eine ausgewogene widerspruchsfreie, aussagekräftige Bewertung ein indikationsbezogener Gesamtvergleich unter Verwendung eines einheitlichen Standards erforderlich ist.

Stellungnahme:

Der Satz im Therapiehinweis entspricht allen zitierten nationalen und internationalen Leitlinien.

Auch in der neuen Leitlinie des NIH ist die Kombination von ICS und LABA die Therapie der Wahl. Zu Leukotrienantagonisten heißt es zum Beispiel auf Seite 227, dass sie eine Alternative auf der Stufe 2 sind, jedoch nicht die Therapie der Wahl, und zwar sowohl für Kinder ≥ 12 Jahre als auch für Erwachsene. Für jüngere Kinder sind ebenfalls auf der Stufe 2 ICS die Therapie der Wahl und Montelukast eine der nicht präferierten Alternativen. Das Gleiche gilt für die Stufe 3.

Auch ist bereits ausgeführt worden, dass nicht alle Medikamente beim Asthma einer Bewertung beim IQWiG zugeführt werden. Das IQWiG wird, wie man es in der Sprache des Health Technology Assessment ausdrückt, methodenbezogen (Wirkstoff, Arzneimittel) und nicht indikationsbezogen beauftragt. Dies entspricht auch international üblichen Standards, zum Beispiel in England, Kanada etc.

Darüber hinaus verkennt der Einwänder, dass das IQWiG den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse unter einer spezifischen Fragestellung feststellt und der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien eine wirtschaftliche und zweckmäßige Versorgung sicherstellen muss. Dabei dient ihm die Bewertung des Instituts als Grundlage. Er wird jedoch prüfen müssen, wie er mit Bereichen umgeht, bei denen zum Beispiel keine Belege vorliegen, aber auch gegebenenfalls in anderen Indikationen Alternativlosigkeit besteht.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (24):

Alternative Behandlungsoptionen werden keiner Prüfung unterworfen und das Nebenwirkungsprofil spielt im Vergleich zum Preis offensichtlich keine Rolle.

Stellungnahme:

In dem Therapiehinweis ist sehr deutlich die Differenzialtherapie des Asthmas eingeflossen. Insofern wurden Therapieoptionen sehr wohl geprüft. Das Institut hat bereits nach direkt vergleichenden Studien zu Montelukast gesucht. Wie aus dem Therapievergleich hervorgeht, wurden außerdem Preise für andere Mittel beim Asthma, die infrage kommen, aufgenommen.

Es ist nicht belegt, dass Montelukast besser wirksam ist als LABA, eher ergeben auch neuere Studien Hinweise auf Unterlegenheit. Auf der anderen Seite sind LABA, die ohne Kortikosteroide angewendet werden, mit erheblichen Risiken, wie die SMART-Studie belegt hat, belastet. Insofern ist die Schlussfolgerung, dass LABA nicht in Monotherapie eingesetzt werden sollten, bereits in Leitlinien umgesetzt worden und findet sich auch in den entsprechenden Fachinformationen. Inwieweit die jetzt unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten verpflichtende Kombinationstherapie noch mit erheblichen Nebenwirkungen belastet ist, insbesondere im Vergleich zu Montelukast, muss offen bleiben, da entsprechende Daten vom Einwänder hierzu in dieser Anhörung nicht eingereicht werden. Eine Gefährdung besteht auch durch die Erkrankung Asthma selbst, wenn eine Therapie nicht ausreichend wirksam ist.

Auch das Scottish Medicines Consortium hat Montelukast nur akzeptiert für Patienten, die ICS nicht inhalieren können. [15]

Beschluss

Keine Änderung.

15 Scottish Medicines Consortium, NHS Scotland: Montelukast 4 mg and 5 mg chewable tablets and 4 mg granules (Singulair Paediatric®), No. 383/07, Stand: 08.06.2007, http://www.scottishmedicines.org.uk [06.09.2007]

- Einwand (25):

Der G-BA ist nicht willens auf die Besonderheit der Komorbidität von Asthma und allergischer Rhinitis einzugehen, obgleich die Wissenschaft in diesem Zusammenhang von „one airway one disease“ spricht und zirka 80 % der Asthmapatienten gleichzeitig unter Beschwerden einer SAR (saisonalen allergischen Rhinitis) leiden.

Stellungnahme:

Die Aussage, dass ein Großteil der Asthmapatienten unter der Komorbidität leidet, ist korrekt. Allerdings wird keine Literatur hier vorgelegt, dass Montelukast einen speziellen Zusatznutzen hat, wie zum Beispiel der Verzicht auf Antihistaminika oder anderes.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (26):

Risiko von LABA siehe oben.

Stellungnahme:

s.o.

Beschluss

Keine Änderung

- Einwand (27):

Kinder haben einen spontanen, in der Regel ungeplanten Bewegungsdrang, von daher ist Montelukast mit längerer Wirkdauer als die kurzwirksamen Betasympathomimetika vorrangig. Außerdem gibt es unter kurzwirksamen Betasympathomimetika Non-Responder, dem wird der Therapiehinweis nicht gerecht, da nur von Unverträglichkeit gesprochen wird. Zudem wird in der Präparategruppe in der Fachinformation ausgeführt, dass Kinder diese Therapie nur unter Aufsicht eines Erwachsenen nach Vorschrift des Arztes anwenden sollten.

Stellungnahme:

Belastungsasthma ist häufig ein Zeichen für ein nicht ausreichend eingestelltes Asthma, siehe unter anderem auch das Gutachten, das von der Firma selbst eingebracht wurde, von Prof. Sorichter, Freiburg. Siehe auch Leitlinie NIH, Seite 363.

Insofern wäre zunächst zu prüfen, ob eine adäquate Gesamteinstellung des Asthmas tatsächlich vorliegt.

In der erwähnten Leitlinie wird angegeben, dass kurzwirksame Betaantagonisten bei 80 % der Patienten Belastungsasthma verhindern kann (Evidenzgrad A) und Leukotrienantagonisten bei 50 % der Patienten (Evidenzgrad B).

Für die Non-Responder nennt der Hersteller selbst keine Literatur. Auch hier wäre zu differenzieren, ob eine adäquate Therapie tatsächlich durchgeführt wird. Die Diagnose des Asthmas erfolgt über die Obstruktion beziehungsweise deren Reversibilität, was häufig getestet wird mit kurzwirksamen Betasympathomimetika, sodass gegebenenfalls auch die Diagnose hinterfragt werden muss. Gerade im Kindesalter wird diese Situation nicht selten kompliziert durch Infekte. Insbesondere bei Wheezing sind ICS nicht zugelassen und nicht indiziert. Hier sind dann andere Therapiestrategien notwendig.

Kinder, je nach Alter und intellektueller Kompetenz, können Therapien nur unter Aufsicht und Zuhilfenahme Erwachsener durchführen und potente Arzneimittel sollten sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter nach Vorschrift des Arztes angewendet werden. Insofern widerspricht dieser Passus nicht der vom G-BA vorgeschlagenen Priorisierung. Diese Priorisierung findet sich auch in nationalen und internationalen Leitlinien wie der nationalen Versorgungsleitlinie oder der internationalen GINA-Leitlinie.

Darüber hinaus sind kurzwirksame Betasympathomimetika zur Erleichterung der Symptomatik (Reliever) ein unverzichtbarer Bestandteil in der Asthmatherapie auch bei Kindern. Somit müssen Kinder jedes Alters auch inhalieren. Entsprechend müssen die Applikationssysteme angepasst werden, da sonst die akute Symptomatik des Asthmas nicht zu lindern ist. Unter diesem Aspekt erlernen Kinder frühzeitig die Inhalationstechniken und den Umgang mit dieser Substanzgruppe.

Siehe auch Technology Appraisal Guidance No. 10 und No. 38 des National Institute for Clinical Excellence.[16]

16 National Institute for Clinical Excellence: Guidance on the use of inhaler systems (devices) in children under the age of 5 years with chronic asthma, Technology Appraisal Guidance No. 10, Issue Date: August 2000, http://guidance.nice.org.uk/TA10/guidance/pdf/English [05.09.2007].

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (28):

Die Bezeichnung, dass inhalative Kortikosteroide (ICS) das Längenwachstum unerheblich verzögern, ist eine gefährliche Verharmlosung und durch die publizierte Datenlage in keiner Weise gestützt. Eine solche Einschätzung ist zu begründen. Die Einschätzung steht im Übrigen auch im Widerspruch zu dem im Jahr 2003 eingeleiteten Stufenplan gegen topische Steroide (inhalative und nasale).

Stellungnahme:

Der Einwänder nennt zu diesem Punkt keinerlei Literatur. Wie er selbst aufführt, ist das Stufenplanverfahren aus dem Jahr 2003. Danach sind maßgebliche Arbeiten erschienen. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat auf vergleichende Studien von Montelukast bei Kindern unter dem Absatz „Wirksamkeit“ Stellung genommen und namentlich Autoren hier benannt sowie im Literaturverzeichnis aufgeführt. In diesen Studien wurde auch die enge Wachstumsrate mit untersucht und diese ist auch in diesem Abschnitt benannt.

Darüber hinaus findet sich in der Fachinformation von ICS, beispielsweise von Sanasthmax® 400 aus Dezember 2006, folgender Satz:

„Begrenzte Daten aus Langzeitstudien deuten darauf hin, dass die meisten Kinder und Jugendlichen, die inhalativ mit Budesonid behandelt wurden, letztendlich ihre Zielgröße als Erwachsene erreichen werden. Zu Behandlungsbeginn ist jedoch eine geringe, wenn auch kurzfristige Wachstumsreduktion (ca. 1 cm) beobachtet worden. Diese tritt normalerweise innerhalb des ersten Behandlungsjahres auf."

Es gibt weitere Arbeiten, die sich mit der langfristigen Anwendung von Kortikosteroiden befassen. Zum Beispiel Guilbert 2006 17. Er untersuchte 285 Patienten über zwei bis drei Jahre, die durchschnittlich mit Fluticason 88 µg zweimal täglich behandelt wurden.

National Institute for Clinical Excellence: Inhaler devices for routine treatment of chronic asthma in older children (aged 5-15 years), Technology Appraisal Guidance No. 38, Issue Date: March 2002, http://guidance.nice.org.uk/TA38/guidance/pdf/English [05.09.2007].

17 Guilbert, T.W.; Morgan, W.J.; Zeiger, R.S. et al.: Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma, in: N. Engl. J. Med. 354 (2006), S. 1985-1997.

Im Vergleich zu Placebo betrug das Längenwachstum nach 24 Monaten 1,1 cm weniger. Am Ende der Studie (36 Monate) waren es 0,7 cm.

Agertoft 2000 [18] führte eine prospektive Studie an 211 Kindern durch, 142 wurden mit Budesonid behandelt, 18 Kinder ohne Asthma dienten ebenso als Kontrolle wie 51 gesunde Geschwister, die nicht mit Kortikosteroiden behandelt wurden. Im Mittel betrug die Dosis 412 µg Budesonid. Im Vergleich mit der Zielgröße erreichten die behandelten Kinder + 0,3 cm unter Budesonid, - 0,2 in der Kontrollgruppe von Kindern mit Asthma ohne Kortikosteroide und + 0,9 cm die gesunden Geschwister. Die Autoren schlussfolgern, obwohl die Wachstumsrate während des ersten Jahres signifikant reduziert war unter Budesonid-Behandlung, wurde die Erwachsenengröße nicht signifikant unterschritten.

Während Guilbert eine randomisierte Studie durchführte, handelte es sich bei der Studie von Agertoft um eine prospektive, nicht randomisierte Langzeitstudie.

Silverstein 1997 [19] untersuchte 153 Patienten mit Asthma und 153 gesunde Kinder ohne Asthma. Die Kinder mit Asthma erhielten Glukokortikosteroide, die anderen nicht. Das mittlere Alter des Beginns des Asthmas betrug 6,1 ± 4,8 Jahre, das mittlere Alter, in dem die Endgröße gemessen wurde, 25,7 ± 5,2 Jahre. Zu diesem Zeitpunkt unterschied sich die Körpergröße in beiden Gruppen nicht signifikant und war nach Adjustierung an die Elterngröße um - 0,2 cm geringer.

Auf eine aktuelle Übersichtsarbeit zu dieser Thematik kann auf Gulliver 2000 [20] noch hingewiesen werden.

Die Leitlinie des NIH empfiehlt sowohl für Kinder von 0 bis 4 als auch von 5 bis 11 Jahren ICS als Therapie der Wahl. Zu Wachstumsverzögerungen findet sich folgender Absatz:

„***Linear growth***. A reduction in growth velocity may occur in children or adolescents as a result of inadequate control of chronic diseases such as asthma or from the use of corticosteroids for treatment. Overall, however, the available cumulative data about children suggest that, although low or medium doses of ICS may have the potential of decreasing

18 Agertoft, L.; Pedersen, S.: Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma, in: N. Engl. J. Med. 343 (2000), S. 1064-1069.

19 Silverstein, M.D.; Yunginger, J.W.; Reed, C.E. et al.: Attained adult height after childhood asthma: effect of glucocorticoid therapy, in: J. Allergy Clin. Immunol. 99 (1997), S. 466-474.

20 Gulliver, T.; Morton, R.; Eid, N.: Inhaled corticosteroids in children with asthma: pharmacologic determinants of safety and efficacy and other clinical considerations, in: Paediatr. Drugs 9 (2007), S. 185-194.

growth velocity, the effects are small, nonprogressive, and may be reversible (CAMP 2000; Guilbert et al. 2006; Leone et al. 2003). Furthermore, studies of early intervention with low- or medium-dose ICS showed significantly improved asthma outcomes, despite a small reduction in growth velocity (Guilbert et al. 2006; Pauwels et al. 2003)." (S. 221) und schlussfolgert:

KEY POINTS: INHALED CORTICOSTEROIDS AND LINEAR GROWTH IN CHILDREN

In the opinion of the Expert Panel:

- The potential risks of ICSs are well balanced by their benefits.
- Growth rates are highly variable in children. Short-term evaluations may not be predictive of final adult height attained.
- Poorly controlled asthma may delay growth in children.
- In general, children who have asthma tend to have longer periods of reduced growth rates before puberty (males more than females).
- The potential for adverse effects on linear growth from ICS appears to be dose dependent. In treatment of children who have *mild or moderate persistent asthma*, low- to medium-dose ICS therapy may be associated with a possible, but not predictable, adverse effect on linear growth. The clinical significance of this potential systemic effect has yet to be determined. High doses of ICS have greater potential for growth suppression.
- Use of high doses of ICS by children who have *severe persistent asthma* has significantly less potential than use of oral systemic corticosteroids for having an adverse effect on linear growth.
- Studies in which growth has been carefully monitored suggest the growth-velocity effect of ICS occurs in the first several months of treatment and is generally small and nonprogressive.
- In general, the efficacy of ICSs is sufficient to outweigh any concerns about growth or other systemic effects. However, ICSs, as with any medications, should be titrated to as low a dose as needed to maintain good control of the child's asthma.

Zusammenfassend handelt es sich keineswegs um eine gefährliche Verharmlosung im Therapiehinweis, sondern sie findet sich in Fachinformationen von ICS wieder und in einer aktuellen Leitlinie. Die Datenlage, die es gibt in Bezug auf Montelukast im Vergleich zum ICS in direkt vergleichenden Studien, ist im Therapiehinweis aufgenommen worden.

Weiterführender Ausführungen bedarf der Therapiehinweis an dieser Stelle nicht, da er sich auf Montelukast konzentriert.

Beschluss

Keine Änderung

- Einwand (29):

Ein Kosten-Kosten-Vergleich ist nur bei gleicher therapeutischer Option statthaft. Die zusätzlichen Kosten für die Versorgung mit Arzneimitteln gegen SAR müssen in die Beurteilung einbezogen werden.

Es erfolgt kein Kosten-Nutzen-Vergleich, sondern es werden lediglich in den Therapiehinweisen, wie auch in dem zu Montelukast, die Kosten für verschiedene Medikamente, die für diesen Indikationsbereich, hier bei Erwachsenen, der Stufe 3 der nationalen Versorgungsleitlinie und bei Kindern analog die Stufen 2 und 3 dargestellt, ohne eine Bewertung durchzuführen.

Stellungnahme:

Der Einwänder legt keine Studien vor, dass durch Montelukast Kosten von Arzneimitteln gegen saisonale allergische Rhinitis eingespart werden können. Insofern ist dieser Nutzen durch Studien nicht belegt.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (30):

Grundsätzlich können nur Kosten für Mittel und Darreichungsformen und Dosierungen verglichen werden, für welche direkte Vergleichsstudien mit patientenrelevanten Endpunkten und damit die Möglichkeit zur vergleichenden Nutzenbewertung besteht. Hierzu liegen die Studie von Bjermer 2003 (Anlage 9) und Ilowite 2004 (Anlage 10) vor.

Stellungnahme:

Die Studien von Bjermer und Ilowite sind im IQWiG-Bericht ausführlich besprochen. Von daher wird hier an dieser Stelle keine weitere Stellungnahme dazu abgegeben.

Es wäre wünschenswert, wenn alle Wirkstoffe, die prinzipiell für eine Indikation zur Verfügung ständen, in direkt vergleichenden Studien mit adäquatem Design untersucht werden. Leider ist dies jedoch nicht der Fall. Die Hersteller führen oft placebokontrollierte Studien durch, die dann diese Entscheidung selbst vornehmen müssen. Im Umkehrschluss würde dies ja auch bedeuten, dass neue Arzneimittel, die nicht vergleichend geprüft wären, grundsätzlich nicht verordnungsfähig wären und unwirtschaftlich.

Beschluss

Keine Änderung.

- Einwand (31):

Bei der Berechnung sind Rabatte zwingend zu berücksichtigen, darüber hinaus sind die Preise durch Mehrwertsteuererhöhungen nicht mehr aktuell.

Stellungnahme:

Aktualisierung wird vor Inkrafttreten vom G-BA vorgenommen.

Beschluss

Keine Änderung

4.2.3.6 „VII. EG - Transparenzrichtlinie“

- Einwand (32):

Wie in dem Rechtsgutachten von Prof. Kingreen ausgeführt wird, gilt die EG-Transparenzrichtlinie auch für den Therapiehinweis. Das Vorgehen des G-BA missachtet die Beteiligungsrechte durch Nichtbekanntgabe der tragenden Gründe des Therapiehinweises.

Stellungnahme:

In der Stellungnahme zu Einwand 2 des BPI wurde bereits ausführlich dargelegt, dass die EG-Transparenzrichtlinie auf das Verfahren zum Erlass von Therapiehinweisen nicht anwendbar ist. Zur Vermeidung von Wiederholungen wird auf die dortigen Ausführungen verwiesen.

Beschluss

Keine Änderung

- Einwand (33):

Das Gebot der Negativlistenentscheidungen wie Therapiehinweise nur bei Vorliegen objektiver und nachprüfbarer Gründe vorzunehmen, wird verletzt.

Stellungnahme:

Aus medizinischer Sicht führt der Therapiehinweis nicht zu einem Ausschluss, sondern er priorisiert analog der aktuell gültigen nationalen und internationalen Leitlinien die Therapie.

Therapiehinweise enthalten Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln. Aus dem empfehlenden Charakter eines Therapiehinweises folgt, dass sein Inhalt vom Arzt zwar zu beachten ist, ihn aber nicht in jedem Fall strikt bindet.

Der Therapiehinweis priorisiert Therapiekonzepte unter medizinisch-wissenschaftlichen Aspekten und sekundär nach dem Wirtschaftlichkeitsgebot. Er formuliert ausdrücklich keinen Ausschluss von Montelukast. Unter medizinischen Aspekten geht der Einwand hier fehl.

Die inhaltliche Stringenz der Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Montelukast steht mit höherrangigem Recht Einklang. Die Empfehlungen setzen lediglich um, was das Wirtschaftlichkeitsgebot vorgibt. Das Wirtschaftlichkeitsgebot erfasst die gesamte vertragsärztliche Versorgung, gilt auch für die Verordnung von Arzneimitteln und bindet den Vertragsarzt unmittelbar. Aus dem Wirtschaftlichkeitsgebot leitet sich die Verpflichtung des Vertragsarztes ab, von zwei zur Behandlung einer Erkrankung gleichermaßen geeigneten Wirkstoffen grundsätzlich den preisgünstigeren zu verordnen, soweit nicht besondere Umstände (z.B. Unverträglichkeitsreaktionen) gegeben sind. Diese Verpflichtung konkretisiert der Therapiehinweis durch Informationen zum Vergleich von Montekulast mit Wirkstoffen, die (auch) zur Erreichung identischer therapeutischer Ziele eingesetzt werden können. Der Therapiehinweis enthält kein Verbot des Einsatzes des teureren Arzneimittels Montelukast im Sinne eines Verordnungsausschlusses, sondern Vorgaben zur wirtschaftlichen Verordnung dieses Arzneimittels, von denen der Vertragsarzt gegebenenfalls auch abweichen darf. Am Beispiel des Therapiehinweises zu Clopidogrel, der vergleichbare Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise ent-

hielt[21], hat das BSG in seiner Entscheidung vom 31.05.2006, B 6 KA 13/05 R herausgearbeitet, dass für derartige, vom Arzt zu beachtende, ihn aber nicht in jedem Fall strikt bindende Hinweise die allgemeine Ermächtigung des § 92 Abs 1 Satz 1 iVm Satz 2 Nr 6 und Abs 2 Satz 1 SGB V zum Erlass der Arzneimittel-Richtlinie ausreichen.

Zudem hat der Gesetzgeber des AVWG durch die Änderung des § 92 Abs.2 SGB V klargestellt, dass Therapiehinweise des G-BA das Entscheidungsermessen des Vertragsarztes bei der Auswahl zwischen mehreren Arzneimitteln durch stringente Verordnungsempfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise einschränken können. Das ergibt sich aus der Regelung in Satz 7, die § 92 Abs.2 SGB V angefügt wurde. Der 2. Halbsatz dieser Regelung verweist auf die Regelungen in § 92 Abs.1 Satz 1 3.Halbsatz SGB V und erklärt sie für entsprechend anwendbar bei der Formulierung von Therapiehinweisen. Eine entsprechende Anwendung dieser Vorschriften bedeutet, dass Therapiehinweise verordnungssteuernde Hinweise in Form therapieeinschränkenden Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln enthalten können.

Beschluss

Keine Änderung

- Einwand (34):

Es findet eine Ungleichbehandlung dadurch statt, dass der Teilauftrag für Montelukast nach anderen Kriterien abgearbeitet wird als im Wettbewerb befindliche Vergleichsmedikamente, die nach neuem Recht bewertet werden.

Stellungnahme:

Die Bewertung von Montelukast durch das IQWiG war eine der Grundlagen, die der Gemeinsame Bundesausschuss bei der Erstellung des Therapiehinweises aufgenommen hat. Er hat jedoch zusätzlich für die Versorgung weitere Publikationen berücksichtigt, die für die Versorgung relevant sind, siehe Literaturverzeichnis. Darüber hinaus wurden eigene Recherchen durchgeführt, um aktuelle Studien zu finden und zu bewerten. Außerdem hatte der pharmazeutische Unternehmer Gelegenheit, im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Studien einzubringen, die nach seinem Dafürhalten aus medizinischer

21 In den "Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise" hieß es, angesichts der - mit Ausnahme von Subgruppen - fast identischen Wirksamkeit von Clopidogrel und ASS sowie der hohen Kosten "sollte die Indikationsstellung für Clopidogrel sehr restriktiv erfolgen" (vgl. BSG, Urteil vom 31.05.2006, B 6 KA 13/05 R).

Sicht hätten bewertet werden müssen. Aus rein medizinischer Sicht kann diesem Argument nicht gefolgt werden.

Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass die Kriterien des IQWiG und des G-BA zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Wesentlichen übereinstimmen.

Soweit das IQWiG in seinem Methodenpapier bei der Beurteilung des therapeutischen Nutzens von Arzneimitteln grundsätzlich auf randomisierte kontrollierte Studien abstellt, entspricht das im Grundsatz den Anforderungen der Verfahrensordnung des G-BA an die Nutzenbewertung von medizinischen Behandlungsmethoden gemäß § 20 Abs. 2 VerfO. Diese Vorschrift gilt für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln entsprechend § 20 Abs. 2 der Verfahrensordnung bestimmt für die Gesamtbewertung im Versorgungskontext, dass der Nutzen einer Methode durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen ist. Diese sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I mit patientenbezogenen Endpunkten sein (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität). Da § 20 Abs. 2 der Verfahrensordnung als Grundsatznorm auch für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln gilt, stimmen das Methodenpapier und die Verfahrensordnung hinsichtlich der grundsätzlichen Forderung nach dem Vorliegen von wissenschaftlicher Evidenz der Stufe 1 für die sichere Beurteilung des Nutzens von Arzneimitteln überein. Die Einbeziehung von anderem wissenschaftlichen Erkenntnis-material, insbesondere niedrigerer Evidenzstufen, erweist sich dagegen unter Berücksichtigung des Rechtsgedankens des § 35 Abs. 1b Sätze 4 und 5 SGB V als die Ausnahme und ist nur dann geboten, soweit es aus methodischer Sicht erforderlich ist.

Beschluss

Keine Änderung

- Einwand (35):

Es ist offensichtlich willkürlich, wenn im Therapiehinweis zu Montelukast Beurteilungen von Wettbewerbsprodukten einfließen, die gar nicht Gegenstand der Nutzenbewertung waren wie die Kombination von ICS und LABA, die als Therapie der ersten Wahl bezeichnet wird, obwohl der Abschlussbericht des IQWiG noch nicht vorliegt. Gleiches gilt für andere Vergleichsmedikamente wie Theophyllin.

Stellungnahme:

Es wurden vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht alle Medikamente, die beim Asthma zugelassen sind, in den Bewertungsauftrag eingegeben, siehe oben. Vielmehr hat sich der Bewertungsauftrag auf die für die Versorgung relevanten Produkte konzentriert. Therapiehinweise konzentrieren sich auf einen Wirkstoff oder Wirkstoffgruppen, um die Wirtschaftlichkeit zu konkretisieren.

Die Kombination von ICS und LABA wird an dieser Stufe der Asthmatherapie in allen zitierten nationalen und internationalen Leitlinien einschließlich der im August 2007 erschienen Leitlinie des NIH als prioritär betrachtet.

Der Therapiehinweis selbst priorisiert nicht Theophylline, er nennt lediglich den Preis von Theophyllinen, da diese in der Versorgungsleitlinie Asthma, in der Stufe 3 bei Erwachsenen beziehungsweise 3 bei Kindern auch aufgeführt werden.

Beschluss

Keine Änderung.

4.2.4 Stellungnahme der Deutschen Atemwegsliga vom 25.06.2007

- Einwand (1):

Der Abschlussbericht des IQWiG wird der Analyse der eingeschlossenen RCTs gerecht, allerdings ist der praktische Zusatznutzen nicht ausreichend berücksichtigt („efficacy“ versus „effectiveness“). So fühlen sich aus sozialen Gründen viele Kinder und Jugendliche nicht in der Lage, „vor der versammelten Mannschaft“ zum Beispiel beim Sport zu inhalieren.

Stellungnahme:

Literatur zitiert die Deutsche Atemwegsliga nur im Hinblick auf den Grundsatz, jedoch nicht auf die pragmatische Umsetzung.

Kinder und Jugendliche müssen nicht nur im Rahmen von Belastungen inhalieren, sondern auch bei Exazerbation ihres Asthmas. Dies trifft sie überall, zum Teil auch bei großen Menschenansammlungen.

Darüber hinaus ist darauf hinzuweisen, dass ein gut eingestelltes Asthma in der Regel auch dazu führt, dass es nicht zum Belastungsasthma kommt.

Beschluss:

Keine Änderung des Richtlinientextes.

4.2.5 Stellungnahme der Uniklinik Rostock vom 26.06.2007

Stellungnahme Prof. Dr. med. J. Christian Virchow Jr., Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, Universitätsklinikum Rostock, Brief an den Gemeinsamen Bundesausschuss vom 26.06.2007

- Einwand (1):

Das Nebenwirkungsprofil der alternativen Betaagonisten wird im Folgenden nicht mehr berücksichtigt beziehungsweise nur angeführt, dass dies „wegen Fehlens dezidierter Sicherheitsstudien nicht möglich ist“. Das ist nach Auffassung des Einwänders falsch. Er verweist dazu auf die Punkte 3 und 6.

Stellungnahme:

Unter „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ ergibt sich das Fazit zur Verordnungsfähigkeit. Die Begründung findet sich in den nachfolgenden Kapiteln des Therapiehinweises, siehe unten.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand (2):

Die Feststellung, dass Montelukast als „Monotherapie“ des Asthmas ab dem Alter von 15 Jahren nicht zugelassen ist, entspricht nicht der „Roten Liste“, Ausgabe 2007, die „… Prophylaxe v. Belastungsasthma“ anführt.

Von daher kann Montelukast zulassungsgerecht bei Patienten, die nur unter/nach Belastung asthmatische Beschwerden haben, als Monotherapie eingesetzt werden.

Stellungnahme:

Die Zulassung ergibt sich aus der Fachinformation, im Kapitel „4.1 Anwendungsgebiete“ heißt es: „SINGULAIR ® ist indiziert als Zusatzbehandlung …“

Zum Punkt „Belastungsasthma“ heißt es in der Fachinformation:

„Außerdem kann SINGULAIR® zur Vorbeugung von Belastungsasthma eingesetzt werden, dessen überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt.“

Der letzte Absatz unter dem Abschnitt „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ hat Bezug zum Belastungsasthma. Aus dem Sinnzusammenhang des Therapiehinweises ergibt sich, dass alle anderen Ausführungen sich auf die Controller-Medikation beziehen.

Zulassungsgerecht kann Montelukast in der Monotherapie nur zur Vorbeugung von Belastungsasthma eingesetzt werden. In diesem Sinnzusammenhang handelt es sich eigentlich immer um eine Monotherapie.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand (3):

Die Feststellung, dass beim Belastungsasthma der hohe Preis nur gerechtfertigt ist bei Unverträglichkeit gegen inhalative kurzwirksame Betasympathikomimetika lässt außer Acht, dass der regelmäßige/übermäßige Gebrauch von kurz- wie langwirksamen Betaagonisten mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verbunden ist.

Siehe hierzu:

- Hasford J, Virchow JC. Excess mortality in patients with asthma on long-acting beta2-agonists. Eur Respir J. 2006; 28:900-2;
- Taylor DR, et al. Regular inhaled beta agonist in asthma: effects on exacerbations and lung function. Thorax. 1993; 48:134-8;
- Cockcroft DW, Swystun VA. Functional antagonism: tolerance produced by inhaled beta 2 agonists. Thorax. 1996; 51:1051-6;
- Taylor DR, Sears MR, Cockcroft DW. The beta-agonist controversy. Med Clin North Am. 1996; 80:719-48

Stellungnahme:

Der Einwänder gibt an mehreren Stellen, wie auch hier, Hinweise auf Literatur, die er im Original jedoch nicht vorgelegt hat. Sie wurde nach Rücksprache mit der Geschäftsstelle des Unterausschusses besorgt.

Hasford J, Virchow JC. Excess mortality in patients with asthma on long-acting beta2-agonists. Eur Respir J. 2006; 28:900-2

Es handelt sich um ein Editorial und nicht um eine klinische Studie.

Taylor DR, et al. Regular inhaled beta agonist in asthma: effects on exacerbations and lung function. Thorax. 1993; 48:134-8

Taylor hat eine randomisierte doppelblinde Cross-over-Studie durchgeführt, bei der inhalatives Fenoterol (400 µg) viermal täglich oder Placebo appliziert wurden. Patienten inhalierten zusätzlich überwiegend eine konstante Dosis von Kortikosteroiden.

Die Exazerbation von Asthmasymptomen traten früher und häufiger unter Fenoterol auf. Außerdem kam es auch zu schweren Exazerbationen.

Cockcroft DW, Swystun VA. Functional antagonism: tolerance produced by inhaled beta 2 agonists. Thorax. 1996; 51:1051-6

Es handelt sich um eine Übersichtsarbeit zur Toleranzentwicklung von Betaagonisten.

Taylor DR, Sears MR, Cockcroft DW. The beta-agonist controversy. Med Clin North Am. 1996; 80:719-48

Gleichfalls Übersichtsarbeit zu Betaagonisten.

Der Gemeinsame Bundesausschuss forciert nicht die Anwendung von kurzwirksamen Betasympathomimetika generell. Allerdings werden für das Belastungsasthma, wie auch schon in der Stellungnahme zum VFA zitiert, in allen referierten nationalen und internationalen Leitlinien und auch der ganz aktuellen Leitlinie vom National Institutes of Health kurzwirksame Betasympathomimetika als Therapie der ersten Wahl beim Belastungsasthma genannt.

Davon zu trennen ist eine nicht sachgerechte Behandlung der Controller-Medikation. Wie bereits an anderer Stelle ausgeführt, tritt Belastungsasthma häufig auf bei Patienten, die therapeutisch nicht adäquat geführt werden.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand (4):

Die Erkenntnis, dass der Gebrauch von Betaagonisten das Gegenteil der gewünschten Wirkung erreicht, wird heute nicht einmal mehr von den Herstellern dieser Substanz bestritten. Die nationalen Versorgungsleitlinien und die Empfehlungen der Asthmaliga gehen stillschweigend davon aus, dass Patienten mit Anstrengungsasthma eine Basistherapie für das Asthma haben, was aber nicht immer der Fall ist. Viele Patienten nutzen zunächst nur Betaagonisten. Dies stellt ein gesundheitliches Risiko dar, das vom Therapiehinweis unterstützt wird.

Selbst der einmalige Gebrauch eines Betaagonisten hinterlässt bereits Toleranz:

Genannt werden zwei Studien:

- Haney S, Hancox RJ. Rapid onset of tolerance to beta-agonist bronchodilation. Respir Med. 2005; 99:566-71
- Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: respiratory tolerance to regular beta2-agonist use in patients with asthma. Ann Intern Med. 2004; 140:802-13

Stellungnahme:

Haney S, Hancox RJ. Rapid onset of tolerance to beta-agonist bronchodilation. Respir Med. 2005; 99:566-71

Es handelt sich um eine Studie an zehn Patienten mit stabilem Asthma, in dem das Ansprechen auf Salbutamol gemessen wurde. Es wurden 100, 100 und 200 µg in 5 Minuten-Intervallen gegeben. Als Ergebnis fand sich, dass eine Toleranz gegen Bronchodilatatoren festgestellt wurde. Diese trat auch schon nach einer einmaligen Gabe auf.

Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: respiratory tolerance to regular beta2-agonist use in patients with asthma. Ann Intern Med. 2004; 140:802-13

Bei dieser Arbeit von Salpeter handelt es sich um eine Metaanalyse zur Toleranz des regelmäßigen Beta-2-Agonisten-Gebrauchs bei Patienten mit Asthma. Recherchiert wurden Medline und Embase der Jahre 1966 bis 2003. Das Ergebnis ist, dass regelmäßiger Betaagonisten-Gebrauch für mindestens eine Woche zu einer Toleranzentwicklung führt und möglicherweise assoziiert ist mit einer schlechteren Asthmakontrolle.

Es ist unbestritten, dass die Gabe von Betaagonisten mit einer Toleranzentwicklung einhergehen kann. Das Gleiche gilt für die Risiken bei unsachgemäßem Gebrauch.

Der Therapiehinweis wurde zu Montelukast erstellt und nicht zu Betaagonisten.

Patienten, die im Rahmen von Belastungsasthma hochgradig im Sinne eines Fehlgebrauchs Betaagonisten einnehmen oder verordnet bekommen, müssen entsprechend geschult werden. In den meisten Fällen dürfte auch eine Erweiterung der Diagnostik und Therapie angezeigt sein.

Der Therapiehinweis geht, wie auch die Leitlinien, von einer sachgerechten Verordnung der Vertragsärzte aus.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand (5):

Montelukast hat gegenüber den langwirksamen Betaagonisten keine Tachyphylaxie des bronchoprotektiven Effekts. Hierzu gibt es Vergleichsdaten. Aus ärztlicher Sicht sollten Überlegungen zum Wohl der Patienten Vorrang zu Kostenüberlegungen haben. Das IQWiG hat die klinisch bedeutsamen Sicherheitsaspekte der Beta-2-Mimetika bislang nicht betrachten wollen. Die angeführte Literatur zu lang- und kurzwirksamen Betamimetika kann die Lücke des IQWiG schließen.

Angeführt werden:

- Philip G, et al. Single-Dose Montelukast or Salmeterol as Protection Against Exercise-Induced Bronchoconstriction. Chest. 2007 Jun 15.[Epub ahead of print]

- Villaran C, et al. Montelukast versus salmeterol in patients with asthma and exercise-induced bronchoconstriction. Montelukast/Salmeterol Exercise Study Group. J Allergy Clin Immunol. 1999; 104:547-53
- Leff JA, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. N Engl J Med. 1998; 339:147-52
- de Benedictis FM, et al. Lack of tolerance to the protective effect of montelukast in exercise-induced bronchoconstriction in children. Eur Respir J. 2006 Aug;28(2):291-5.

Stellungnahme:

Philip G, et al. Single-Dose Montelukast or Salmeterol as Protection Against Exercise-Induced Bronchoconstriction. Chest. 2007 Jun 15.[Epub ahead of print]

Es handelt sich noch nicht um eine Vollpublikation.

Darin beschrieben wird eine randomisierte, aktiv und placebokontrollierte Doppelblind-Doppeldummy-Cross-over-Studie an 47 Patienten, bei denen Belastungen zu einem 20 bis 40%igen Abfall von FEV1 führt. Die Patienten erhielten oral Montelukast, Placebo oder Salmeterol inhalativ. Primärer Endpunkt war das Maximum von FEV1 zwei Stunden nach Applikation. Sekundärer Endpunkt war maximale FEV1 an späteren Messpunkten oder an allen Messpunkten. Als Ergebnis findet sich, dass Montelukast besser wirkt als Placebo und eine vergleichbare Wirkung zu Salmeterol hat.

Das IQWiG hat berechtigterweise FEV1 als Surrogatparameter eingeschätzt. Insofern handelt es sich bei FEV1 nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt. Der Vergleichsparameter Salmeterol ist für das Belastungsasthma in Deutschland nicht zugelassen.

Villaran C, et al. Montelukast versus salmeterol in patients with asthma and exercise-induced bronchoconstriction. Montelukast/Salmeterol Exercise Study Group. J Allergy Clin Immunol. 1999; 104:547-53

In der Studie von Villaran wurden 197 Patienten mit mildem Asthma in einer Doppelblindstudie aufgenommen. Sie erhielten entweder Montelukast oder Salmeterol, bevor sie belastet wurden. Primärer Endpunkt war FEV1.

Wie ausgeführt, ist Salmeterol zur Behandlung des Belastungsasthmas nicht zugelassen. FEV1 ist kein patientenrelevanter Endpunkt.

Diese Studie war im Übrigen auch vom VFA/MSD in die vorherige Anhörung eingebracht worden.

Leff JA, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. N Engl J Med. 1998; 339:147-52

Siehe Auswertung zur ersten Anhörung zum VFA, placebokontrollierte Studie.

de Benedictis FM, et al. Lack of tolerance to the protective effect of montelukast in exercise-induced bronchoconstriction in children. Eur Respir J. 2006 Aug;28(2):291-5.

Siehe Auswertung der ersten Anhörung zum VFA, placebokontrollierte Studie.

Eine Risikobewertung hat das IQWiG in seiner Stellungnahme nicht unterlassen. Sie findet sich unter „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ bei leichtem bis mittelgradig chronischem Asthma bronchiale im Kapitel 5.2.2.4 beziehungsweise beim Belastungsasthma unter 5.3.2.1.

Darüber hinaus hat sich der Gemeinsame Bundesausschuss intensiv mit der Problematik auseinandergesetzt und die Risiken abgewogen. Er folgt den Zulassungsbehörden und Leitlinien, insbesondere auch der kürzlich erschienen von GINA und dem NIH.

Die Kombination von ICS mit langwirksamen Betasympathomimetika entspricht heute dem Stand der Therapie. Dies ist in Leitlinien und Fachinformation entsprechend aufgenommen worden. Darüber hinaus muss man auch die Hinweise bezüglich der Überlegenheit gegenüber Montelukast gegen die Risiken einer Unterversorgung des Asthmas abwägen.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand (6):

Die Feststellung im Therapiehinweis, dass die „Monotherapie mit Montelukast im Alter zwischen 2 und 14 Jahren … nur indiziert [ist], wenn … Nebenwirkungen auftreten, wie zum Beispiel ein erheblich verzögertes Längenwachstum, “, ist völlig praxisfern. Wie soll man das verstehen? Sollen die Kinder erst ein „erheblich verzögertes Längenwachstum“ aufweisen? Wie wird das gemessen? Und wenn es nur „verzögert“ ist, wann wird denn die Verzögerung eingeholt oder als bleibend erkannt?

Stellungnahme:

In der aktuellen Anhörung des VFA/der Firma MSD ist unter dem 30. Einwand ausführlich noch mal zum Längenwachstum Stellung genommen. Verwiesen werden kann auf die Studien von Guilbert 2006, Agertoft 2000 sowie Silverstein 1997.

In der aktuellen Praxisleitlinie des National Institutes of Health findet sich folgender Hinweis:

„***Linear growth***. A reduction in growth velocity may occur in children or adolescents as a result of inadequate control of chronic diseases such as asthma or from the use of corticosteroids for treatment. Overall, however, the available cumulative data about children suggest that, although low or medium doses of ICS may have the potential of decreasing growth velocity, the effects are small, nonprogressive, and may be reversible (CAMP 2000; Guilbert et al. 2006; Leone et al. 2003). Furthermore, studies of early intervention with low- or medium-dose ICS showed significantly improved asthma outcomes, despite a small reduction in growth velocity (Guilbert et al. 2006; Pauwels et al. 2003).“[22]

und schlussfolgert:

22 National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma: full report 2007, NIH Publication No. 07-4051, Stand: 28.08.2007, S. 221.

KEY POINTS: INHALED CORTICOSTEROIDS AND LINEAR GROWTH IN CHILDREN

In the opinion of the Expert Panel:

- The potential risks of ICSs are well balanced by their benefits.
- Growth rates are highly variable in children. Short-term evaluations may not be predictive of final adult height attained.
- Poorly controlled asthma may delay growth in children.
- In general, children who have asthma tend to have longer periods of reduced growth rates before puberty (males more than females).
- The potential for adverse effects on linear growth from ICS appears to be dose dependent. In treatment of children who have *mild or moderate persistent asthma*, low- to medium-dose ICS therapy may be associated with a possible, but not predictable, adverse effect on linear growth. The clinical significance of this potential systemic effect has yet to be determined. High doses of ICS have greater potential for growth suppression.
- Use of high doses of ICS by children who have *severe persistent asthma* has significantly less potential than use of oral systemic corticosteroids for having an adverse effect on linear growth.
- Studies in which growth has been carefully monitored suggest the growth-velocity effect of ICS occurs in the first several months of treatment and is generally small and nonprogressive.
- In general, the efficacy of ICSs is sufficient to outweigh any concerns about growth or other systemic effects. However, ICSs, as with any medications, should be titrated to as low a dose as needed to maintain good control of the child's asthma.

Die Bestimmung des Längenwachstums ist in der Kinderheilkunde ein etabliertes Verfahren, das auch Bezug nimmt auf die Eltern, Größe und anderes.

Wie aus der zurzeit verfügbaren Einschätzung und Literatur hervorgeht, wird insbesondere bei niedrigen bis mittleren Dosen von ICS davon ausgegangen, dass das Wachstum verzögert ist und die Endgröße erreicht wird.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand (7):

Die Feststellung, dass die heutigen Möglichkeiten zur Inhalation die Ausnahme sei, ist weder durch Literatur noch durch Erfahrungen zu belegen.

Stellungnahme:

Die bereits erwähnte nationale Leitlinie als auch GINA empfehlen auch bei kleinen Kindern die Inhalation. NICE hat ebenfalls gerade publiziert zur Asthmatherapie bei Kindern. Möglich ist auch zum Beispiel die Inhalation über weiche Masken. Dem Bundesausschuss sind keine Unterlagen bekannt, dass Kinder[23] nicht inhalieren können, wenn adäquate Hilfsmittel verwendet werden. Auch der Einwänder benennt solche Tatbestände nicht.

Aus der Praxis können sich bei schweren Deformationen jedoch kurzfristig eine Unmöglichkeit, zum Beispiel bis eine adäquate Maske hergestellt ist, ergeben. Diese Zeit wäre auch mit suboptimaler Therapie, gegebenenfalls auch mit Montelukast, zu überbrücken.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand (8):

Die heutigen Möglichkeiten zur Inhalation umfassen zum Beispiel auch Elektro-Aerosol-Geräte, die v. a. bei kleinen Kindern zum Einsatz kommen. Hierzu können aber nur die zugelassenen Suspensate und Fertiginhalate verwandt werden, die zugelassen sind ab einem Alter von > 6 Monaten. Diese sind aber teurer und in der Preisberechnung nicht berücksichtigt worden.

Stellungnahme:

Der Stellungnehmer widerspricht sich in diesem Absatz selbst, indem er darauf hinweist, dass Inhalationen durchaus möglich sind und dass es auch zugelassene Arzneimittel gibt.

---

23 National Institute for Clinical Excellence: Guidance on the use of inhaler systems (devices) in children under the age of 5 years with chronic asthma, Technology Appraisal Guidance No. 10, Issue Date: August 2000, http://guidance.nice.org.uk/TA10/guidance/pdf/English [05.09.2007].

National Institute for Clinical Excellence: Inhaler devices for routine treatment of chronic asthma in older children (aged 5-15 years), Technology Appraisal Guidance No. 38, Issue Date: March 2002, http://guidance.nice.org.uk/TA38/guidance/pdf/English [05.09.2007].

Bei der Preisberechnung verwendet der Gemeinsame Bundesausschuss immer Festbeträge, wenn diese festgesetzt sind.

Eine Differenzierung nach Alter wurde bei der Preisberechnung nicht durchgeführt. Dies ist auch nicht sinnvoll, da bereits eine Vielzahl von Arzneimitteln mit Preisen aufgenommen ist.

Darüber hinaus gilt das Primat der Daten. Die Studien an Kindern konnten keine Überlegenheit von Montelukast gegenüber ICS aufweisen, vielmehr priorisieren auch Leitlinien wie GINA und die des NIH ganz klar ICS.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand (9):

„Unbeachtet blieb mein Hinweis, dass Montelukast ein CysLT1-Rezeptor, aber z.B. kein Cys-LT2-Rezeptor ist. Die Aussage, dass Montelukast an CysLT-Rezeptoren bindet ist einfach falsch, denn es bindet nicht an CysLT-2 Rezeptoren“.

Der Einwänder listet folgende Literatur dazu auf:

- Metters KM. Leukotriene receptors. J Lipid Mediat Cell Signal. 1995; 12: 413-27
- Mellor EA, et al. Expression of the type 2 receptor for cysteinyl leukotrienes (CysLT2R) by human mast cells: Functional distinction from CysLT1R. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003; 100:11589-93

Stellungnahme:

Der Satz knüpft an die Fachinformation an und meint inhaltlich nicht einen oder mehrere Arten von Rezeptoren, sondern dass im Körper eine Vielzahl von Rezeptoren vorhanden sind.

Die eingereichten Arbeiten von Mellor und Metters äußern sich zu Leukotrienrezeptoren.

Beschluss:

Aufnahme unter dem Kapitel „Wirkungen“:

„Montelukast ist eine oral wirksame Substanz, die sich mit hoher Affinität und Selektivität an vorhandenen CysLT-Rezeptoren bindet.“

- Einwand (10):

Die Nutzenbetrachtung muss eine Berücksichtigung der potenziellen Nebenwirkungen einschließen. Die FDA und die EMEA haben Bedenklichkeitshinweise zu langwirksamen Beta-2-Agonisten/Beta-2-Sympathomimetika veröffentlicht. Der Einwänder zitiert hier:

- Hasford J, Virchow JC. Excess mortality in patients with asthma on long-acting beta2-agonists. Eur Respir J. 2006; 28:900-2

Stellungnahme:

Zur Toxikologie von Betasympathomimetika siehe oben bzw. Auswertung der Stellungnahme des VFA.

Zu Hasford siehe oben.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand (11):

„Dass Ihr Bericht jetzt darauf verzichtet, Theophyllin als Alternative vorzuschlagen ist zu begrüßen. Insofern danke ich dafür, dass Sie meinen Hinweis, dass es keine vergleichende Analyse dieser Therapien gibt, aufgegriffen haben. Dann sollten Sie aber auch in Ihren Tabellen die Kalkulation für Theophyllin entfernen."

Stellungnahme:

Es gab nie einen Vorschlag zu Theophyllin, insofern konnte dem Einwänder auch nicht gefolgt werden.

Theophylline sind zugelassene Arzneimittel, die zur Asthmatherapie gemäß Arzneiverordnungs-Report 2006 noch in Deutschland mit 219 Mio. Tagesdosen (Kapitel 21, S. 525) verordnet wurden.

Sie werden beispielsweise auch in Leitlinien als Alternative genannt. Darüber hinaus besitzen einige Präparate, zum Beispiel Afonilum® novo der Firma Abbott, eine Zulassung für Kinder ab sechs Monate.

Bei der Darstellung der Preise wurde, wie ausdrücklich in diesem Kapitel dargestellt, sich am Stufenschema der nationalen Versorgungsleitlinie orientiert, darin sind Theophylline auch aufgeführt.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand (12):

Was ist gemeint mit „Unverträglichkeit gegen inhalative kurzwirksame Betasympathikomimetika“? Dies muss näher definiert werden. Handelt es sich nur um langwirksame oder auch um kurzwirksame Betasympathomimetika?

Stellungnahme:

Der Einwand nimmt Bezug auf das Belastungsasthma, langwirksame Betasympathomimetika sind hierfür nicht zugelassen.

Eine Klarstellung erübrigt sich von daher.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand (13):

Im Kapitel „Wirksamkeit“ wird FEV1 als Parameter von Studien angegeben, ohne dass diese genannt werden. FEV1 spielt bei der Beurteilung eines Therapieerfolges keine wesentliche Rolle mehr, siehe GINA Guidelines 2006 Update. Außerdem hat das IQWiG patientenrelevante Parameter genommen und nicht Surrogatparameter und deswegen FEV1 nicht bewertet. Warum führt Ihr Ausschuss FEV1 an? Bewerten Sie das anders als IQWiG?

Stellungnahme:

Das Kapitel stammt aus der Fachinformation. Es wurde angeführt als Eingang in das Kapitel „Wirksamkeit“, um klarzustellen, dass Montelukast Wirkung zeigt. In den nachfolgenden sechs von sieben Absätzen wird sich mit patientenrelevanten Zielgrößen ausei-

nandergesetzt. Nirgendwo ist in dem Therapiehinweis erkennbar, dass der Gemeinsame Bundesausschuss sich anders zu dem Parameter FEV1 positioniert.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand (14):

Die Feststellung „Vergleich Montelukast zu Salmeterol (beide in Kombination mit ICS) … Vorteile für die Kombinationstherapie mit Salmeterol zeigen“ ist einseitig. Es finden sich in verschiedenen Parametern auch vergleichbare Wirkungen.

An Literatur wird eingereicht:

- Bjermer L, et al. Montelukast or salmeterol combined with an inhaled steroid in adult asthma: design and rationale of a randomized, double-blind comparative study (the IMPACT Investigation of Montelukast as a Partner Agent for Complementary Therapy-trial). Respir Med. 2000; 94:612-21
- Ilowite J, et al. Addition of montelukast or salmeterol to fluticasone for protection against asthma attacks: a randomized, double-blind, multicenter study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2004; 92:641-8
- Storms W, et al. A comparison of the effects of oral montelukast and inhaled salmeterol on response to rescue bronchodilation after challenge. Respir Med. 2004; 98:1051-62
- Fish JE, et al. Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy. Chest. 2001; 120:423-30
- Virchow JC. Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy. Chest. 2002; 121:2083-4

Das IQWiG kommt zu der Auffassung, dass der Nutzen einer Kombinationstherapie aus Montelukast und inhalativen Kortikosteroiden im Vergleich zur ICS-Monotherapie belegt sei. Auf welcher wissenschaftlichen Grundlage kommt der Bericht zu einer anderen Einschätzung.

Stellungnahme:

Zu Ilowite und Storms siehe Auswertung erste Anhörung VFA/Firma MSD.

Bei Bjermer (2000) handelt es sich um die Studienkonzeption und nicht um die Studienauswertung, die im BMJ 2003 publiziert wurde.

Bei der Publikation von Virchow in Chest handelt es sich um einen Leserbrief und nicht um eine Studie.

Fish führte eine doppelblind randomisierte Doppeldummy-Parallelgruppen-Multizenterstudie über 12 Wochen durch. Die Patienten erhielten neben ICS Salmeterol oder Montelukast. Primärer Auswertungspunkt war Morgen-PEF. Die Autoren schlussfolgern, dass es unter Salmeterol zu einer signifikanten Verbesserung von Lungenparametern und Asthmasymptomatik kam im Vergleich zu oralem Montelukast. Auch die Patienten bevorzugten Salmeterol.

Zum einen hat der Einwänder den Absatz nicht vollständig gelesen. Hier ist genau angegeben, auf welche Abschnitte sich die Vorteile für die Kombination mit Salmeterol beziehen:

- Asthmasymptomatik
- Exazerbationen
- Krankenhausaufnahmen
- Arztbesuche
- Lebensqualitätsuntersuchungen

Insofern trägt der Einwand nicht. Darüber hinaus gibt der Einwänder selbst eine Studie an (Fish), die eine Überlegenheit der Kombination mit Salmeterol zeigt.

Wenn das IQWiG einen Nutzen einer Kombinationstherapie aus Montelukast und ICS im Vergleich zu ICS-Monotherapie feststellt, insbesondere in gleicher Dosierung, zeigt dies lediglich, dass Montelukast eine wirksame Substanz ist. Im Übrigen bezieht sich der Absatz, wie ausdrücklich ausgeführt, auf die Kombination von Montelukast mit ICS versus Salmeterol mit ICS.

Der Einwänder führt dies ja auch bereits selbst aus.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand (15):

Die getroffene Feststellung, dass „beim Belastungsasthma .. eine Überlegenheit gegenüber Mitteln, die dem allgemein anerkannten Stand entsprechen … nicht belegt“ ist, entspricht nicht der Studienlage. Siehe hierzu

- Philip G, et al. Single-Dose Montelukast or Salmeterol as Protection Against Exercise-Induced Bronchoconstriction. Chest. 2007 Jun 15.[Epub ahead of print]
- Villaran C, et al. Montelukast versus salmeterol in patients with asthma and exercise-induced bronchoconstriction. Montelukast/Salmeterol Exercise Study Group. J Allergy Clin Immunol. 1999; 104:547-53
- Leff JA, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. N Engl J Med. 1998; 339:147-52
- de Benedictis FM, et al. Lack of tolerance to the protective effect of montelukast in exercise-induced bronchoconstriction in children. Eur Respir J. 2006 Aug;28(2):291-5.

Stellungnahme:

Die Studien sind bereits oben ausgewertet.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand (16):

Es gibt Vergleichsstudien zu Cromoglycat. Neben der Wirkung fiel die Patientenpräferenz in diesen Studien an Kindern zugunsten von Montelukast aus. Der Einwänder benennt hier zwei Literaturstellen:

- Bukstein DA, et al. Evaluation of parental preference for the treatment of asthmatic children aged 6 to 11 years with oral montelukast or inhaled cromolyn: a randomized, open-label, crossover study. J Asthma. 2003; 40:475-85
- Volowitz B, et al. Comparison of Oral Montelukast and Inhaled Cromolyn with Respect to Preference, Satisfaction, and Adherence: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Crossover Study in Children with Mild to Moderate Persistent Asthma. Curr Ther Res 2000; 61:490-506.

Stellungnahme:

In der Studie von Bukstein wurden Kinder im Alter von sechs bis elf Jahren mit Montelukast oder inhalativen Cromoglicinsäure in einer randomisierten Open-Label-Cross-over-Studie behandelt und die elterliche Präferenz abgefragt.

Volowitz führte ebenfalls in einer multizentrischen randomisierten offenen Cross-over-Studie bei Kindern mit mildem bis moderatem Asthma einen Vergleich bezüglich oralem

Montelukast und inhalativem Cromoglicin durch. Ziel der Studie war Präferenz, Zufriedenheit und Adherenz mit der Medikation.

In dem Absatz im Therapiehinweis geht es um den Nutzen von Montelukast. Zu den hier angeführten Studien muss festgehalten werden, dass die Patientenpräferenz allein keinen Nutzen belegen kann, sondern insbesondere dann von Wert sein kann, wenn sich ein klarer medizinischer Nutzen in entsprechenden patientenrelevanten Parametern gefunden hat. Darüber hinaus ist das Abfragen von Parametern wie Patientenpräferenz und Adherenz in offenen Studien prinzipiell mit der Möglichkeit eines Bias belastet.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand (17):

Patienten mit Analgetika-Intoleranz müssen auch unter der Behandlung mit Montelukast die Einnahme von ASS und anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika vermeiden. Aber Patienten, die unter einer Acetylsalicylsäure-Desaktivierung stehen, müssen selbstverständlich ihre laufende Desaktivierung fortführen und dürfen zusätzlich Montelukast einnehmen.

Fachlich korrekt wäre der Hinweis, dass bei Patienten mit Analgetika-Intoleranz die Behandlung mit Montelukast nicht vor den potenziell gefährlichen Wirkungen nichtsteroidaler Antiphlogistika schützt (es gibt Daten dafür, dass es zumindest einen partiellen Schutz vermittelt).

Hier sollte nicht unkritisch die Fachinformation des Herstellers übernommen werden.

Der Einwänder führt folgende Literatur auf:

- Lee DK, et al. Montelukast protects against nasal lysine-aspirin challenge in patients with aspirin-induced asthma. Eur Respir J. 2004; 24:226-30
- White A, et al. Effect of leukotriene modifier drugs on the safety of oral aspirin challenges. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006; 97:688-93

Stellungnahme:

Lee führte eine nasale Provokation bei aspirininduziertem Asthma durch und kommt zu der Schlussfolgerung, dass 10 mg Montelukast einen partiellen Schutz bietet.

White untersuchte 676 Patienten mit Aspirinintoleranz, die anschließend desensibilisiert wurden und schlussfolgerte aus seinen Untersuchungen, dass die Einnahme von inhalierten Kortikosteroiden, langwirksamen Betaagonisten, systemischen Kortikoiden und Leukotrienantagonisten für eine ausreichend sichere und akkurate orale Aspirinreexposition sinnvoll ist.

Wie der Einwänder zu Recht aufführt, stammt der in dem Therapiehinweis aufgenommene Satz aus der Fachinformation. Der Vorschlag des Einwänders ist eine Umformulierung, die inhaltlich sich aus Sicht des G-BA nicht wesentlich unterscheidet.

Beschluss:

Keine Änderung.

4.2.6 Stellungnahme des Deutschen Allergie- und Asthmabundes e. V., per Mail vom 04.07.2007

- Einwand (1):

Jegliche Einschränkung bei der Therapie des Asthmas im Einzelfall kann zu einer drastischen Verschlechterung der medizinischen Versorgung führen, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Therapiemöglichkeiten bei dieser Erkrankung beschränkt sind. Zudem stehen Nutzenbewertungen von Arzneimittelgruppen zur Behandlung des Asthmas durch das IQWiG noch aus.

Stellungnahme:

Es ist gesetzlicher Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses, eine Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsgebots durchzuführen. Asthma ist eine weit verbreitete und in der Behandlung teure Erkrankung. Ein Ausschluss einer Therapieoption wurde in dem Therapiehinweis zu Montelukast nicht durchgeführt.

Welche weiteren Bewertungen von weiteren Medikamentengruppen, die der Behandlung des Asthmas dienen, durch das IQWiG ergeben werden, bleibt abzuwarten.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand (2):

Vor dem Hintergrund des Nebenwirkungsprofils der LABA kann die Therapie der Kombination von ICS und LABA, die als Therapie der ersten Wahl angesehen wird, wenn ICS in niedriger und mittlerer Dosierung nicht ausreicht, nicht bei allen Erwachsenen und speziell auch nicht bei allen Kindern eingesetzt werden.

Stellungnahme:

Der Therapiehinweis trägt diesem berechtigten Einwurf Sorge, indem er als Grundsatz im ersten Absatz schreibt: „Die Auswahl richtet sich in erster Linie nach dem Nebenwirkungsprofil und nach dem Preis."

Es ist in der medizinischen Therapie üblich, dass Therapieoptionen priorisiert werden. Dies bedeutet aber nicht, dass es nicht auch Patienten oder Patientengruppen gibt, für die andere Optionen zweckmäßiger sind. Solche Patientengruppen werden vom Einwänder nicht konkreter charakterisiert. Dem grundsätzlichen Einwurf ist ausreichend Rechnung getragen worden.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand (3):

Es erscheint sinnvoller, zunächst mit dem Hinweis zu beginnen, wofür Montelukast zugelassen ist.

Stellungnahme:

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat sich dazu entschlossen, die Therapiehinweise neu zu gliedern und zwar in der Abfolge, in dem auch jetzt der Therapiehinweis zu Montelukast bearbeitet wurde.

Beschluss:

keine Änderung.

- Einwand (4):

Eine Aufzählung von Krankheitsbildern, für die Montelukast nicht zugelassen ist, wie zum Beispiel COPD und schwergradiges persistierendes Asthma, ist aus Patientensicht unverständlich.

Stellungnahme:

Die nationale Versorgungsleitlinie beinhaltet in der Stufe 4 (schwergradig persistierendes Asthma) als eine der Optionen auch Montelukast.

Unter den Wirkstoffen findet sich auch der Hinweis, dass es zur Behandlung schwergradigen Asthmas und des Asthmaanfalls nicht zugelassen ist. („Wichtig: Zur Behandlung des schwergradigen Asthmas und des Asthmaanfalls nicht zugelassen!“).

Nach der Neuordnung der Therapie durch GINA in fünf Schritte, findet sich immer noch auf der 4. Stufe Leukotrienantagonisten. Insofern ist der Hinweis auf den Zulassungsstatus sachgerecht.

Eine Differenzierung zwischen Asthma und COPD ist in der Praxis nicht immer einfach. Auch gibt es eine Reihe von Wirkstoffen, die sowohl beim Asthma als auch bei der COPD eingesetzt werden. Unter diesem Gesichtspunkt ist eine Klarstellung in den Therapiehinweis aufgenommen worden.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand (5):

Besonders hinzuweisen ist auf den Einsatz von Montelukast bei Belastungsasthma, insbesondere bei Kindern.

Stellungnahme:

Siehe Auswertung der Stellungnahme des VFA.

Beschluss:

Keine Änderung.

Darüber hinaus liegt eine Änderung des Therapiehinweises vor für die Kapitel „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ und „Kosten“

- Einwand (6):

Begonnen werden soll mit folgendem Satz:

„Montelukast ist ein Medikament zur Behandlung von Asthma und saisonaler allergischer Rhinitis, die als Systemerkrankungen zu betrachten sind, wovon die Mehrzahl der Asthmapatienten betroffen ist. Dieser Therapiehinweis bezieht sich nur auf die Behandlung von Asthma.“

Stellungnahme:

Montelukast ist in Deutschland nicht ausschließlich zur Behandlung der allergischen Rhinitis zugelassen.

Der entsprechende Passus in der Fachinformation von Singulair® unter „4.1 Anwendungsgebiete“ lautet:

> *„Bei den Patienten ab 15 Jahren, für die SINGULAIR® bei Asthma angezeigt ist, können SINGULAIR® 10 mg Filmtabletten auch die Symptome einer saisonalen allergischen Rhinitis lindern.“*

Insofern liegt eine Zulassung nur für gleichzeitig bestehendem Asthma und einer symptomatischen allergischen Rhinitis vor.

Ob der Einsatz von Montelukast einen Zusatznutzen in dieser Situation hat, wurde nicht belegt.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand (7):

Der ursprünglich erste Absatz soll wie folgt geändert werden:

„Die Therapie der ersten Wahl des Asthmas ist im Erwachsenenalter die Kombination von inhalativen Kortikosteroiden (ICS) mit langwirksamen Betasympathomimetika, wenn ICS in niedriger bis mittlerer Dosis beim mittelgradig persistierenden Asthma nicht ausreichend ist. Es stehen neben der Erhöhung der ICS-Dosis weitere Alternativen zur Verfügung. Eine der Alternativen ist Montelukast. Wegen der gut dokumentierten Nebenwirkungsproblematik der langwirksamen Betasympathomimetika, die das IQWIG in seiner Patienteninformation berücksichtigt, sollte die Verordnungsentscheidung vom Arzt/Patienten getroffen werden. Die Auswahl richtet sich daher in erster Linie nach dem Nebenwirkungsprofil ~~und~~ aber auch nach dem Preis."

Stellungnahme:

Siehe die umfangreichen Ausführungen zur Stellungnahme des VFA zum Nebenwirkungsprofil von Betasympathomimetika.

Insbesondere ist zu beachten, dass ein erheblicher Anteil der Patienten Betasympathomimetika ohne ICS in der SMART-Studie angewendet haben.

In der Gesundheitsinformation des IQWiG „Asthma-Medikamente: Wie schneidet Montelukast im Vergleich ab?" findet sich im zweiten Absatz unter „Nebenwirkungen" folgender Satz:

„Nach diesen Ergebnissen ist die Verordnungsentscheidung für eine der beiden Kombinationen für Patienten mit chronischem Asthma eine Frage der persönlichen Abwägung: Für Salmeterol spricht eine etwas bessere Wirkung, für Montelukast eine etwas kleinere Rate an ernsthaften Nebenwirkungen."

Insofern findet sich hier, zumindest nicht wörtlich, dass die Verordnungsentscheidung von Arzt und Patienten nach Auffassung des IQWiG getroffen werden soll.

Wie bereits bei der Auswertung der Stellungnahme zum VFA dargestellt, ist eine „persönliche Abwägung" unter medizinischen Aspekten selbstverständlich immer durchzuführen. So müssen Begleiterkrankungen, Unverträglichkeiten etc. bei Arzneimittelverordnungen berücksichtigt werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss konkretisiert in der Arzneimittel-Richtlinie das Wirtschaftlichkeitsgebot.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand (8):

Im ursprünglich zweiten Absatz den letzten Satz wie folgt zu ändern:

„Montelukast ist im Erwachsenenalter weder zur Behandlung des Asthmas ~~- auch nicht des Belastungsasthmas -~~ noch der saisonalen allergischen Rhinitis allein Therapie der Wahl.“

Stellungnahme:

Hierbei handelt es sich um eine sehr sinnvolle Klarstellung, die übernommen werden sollte.

Beschluss:

Der letzte Satz im zweiten Abschnitt zu „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ lautet nun wie folgt:

„Montelukast ist im Erwachsenenalter weder zur Behandlung des Asthmas - auch nicht des Belastungsasthmas - noch der saisonalen allergischen Rhinitis allein Therapie der Wahl.“

- Einwand (9):

Im vierten Absatz folgende Änderung:

„Vor dem Hintergrund, dass eine Überlegenheit gegenüber inhalativen Kortikosteroiden bei Kindern nicht eindeutig belegt ist und auch das Längenwachstum im Durchschnitt durch inhalative Kortikosteroide nur unerheblich verzögert wird bei ansonsten vergleichbaren Nebenwirkungen, ist die Monotherapie mit Montelukast im Alter zwischen 2 und 14 Jahren mit leichtem persistierendem Asthma nur indiziert, wenn die Kinder nicht in der Lage sind, Kortikosteroide zu inhalieren oder Nebenwirkungen auftreten, wie zum Beispiel ein erheblich verzögertes Längenwachstum, die gegen den Einsatz inhalativer Kortikosteroide sprechen~~.~~ oder wenn unter der Therapie mit Kortikosteroiden keine ausreichende Wirkung erzielt werden kann, eine antientzündliche Therapie aber erforderlich ist. ~~Dies entspricht der aktuellen Zulassung des Arzneimittels. Angesichts der heutigen Möglichkeiten zur Inhalation dürfte diese Ausnahme sehr selten sein.~~“

Stellungnahme:

Dem G-BA sind keine Daten dazu bekannt, dass inhalative Kortikosteroide bei Kindern nicht wirken. Zu bedenken ist allerdings, dass Kortikosteroide bei Infektionen, insbesondere beim Wheezing, sich als wirkungslos erwiesen haben. In einer solchen Situation sind Kortikosteroide weder zugelassen noch sinnvoll. Es handelt sich dann aber auch nicht um eine Therapie des Asthmas. Vielmehr muss bei scheinbarem Versagen der Kortikosteroidtherapie sorgsam eine differenzialdiagnostische Abwägung stattfinden.

Unter diesem Aspekt sollte ein solcher Verweis nicht aufgenommen werden.

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand (10):

„Für alle Altersgruppen gilt, dass beim Belastungsasthma der hohe Preis nur gerechtfertigt ist bei unzureichender Wirkung, Unverträglichkeit gegen inhalative kurzwirksame Betasympathomimetika und wenn – insbesondere im Kindesalter – die prophylaktische Anwendung mit einem kurzwirksamen inhalativen Betasympathomimetikum vor körperlichen Aktivitäten nicht zu gewährleisten ist.“

Stellungnahme:

Asthma ist per definitionem eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Atemwege mit bronchialer Hyperrealibität und variabler Atemwegsobstruktion. Zur Diagnostik gehört die Reversibilität unter Betasympathomimetika. Ein Nichtansprechen auf kurzwirksame Betasympathomimetika ist angesichts dessen insbesondere vorstellbar, wenn die Asthmatherapie völlig unzureichend ist oder es sich um eine Fehldiagnose handelt.

Wie bereits im Anhörungsverfahren zum VFA ausgeführt, tritt Belastungsasthma insbesondere bei nicht adäquat eingestellten Patienten auf. Insofern ist primär die gute Patientenführung im Fokus der Therapie.

Die inhalative Anwendung von Betasympathomimetika ist für einen Asthmapatienten essenziell. Der Wirkstoff wird eingesetzt zur Reduktion unmittelbar auftretender Atemnot als so genannter „Reliever“. Schon in der ersten Stufe der Asthmatherapie hat dieser

Wirkstoff seinen Platz. Insofern müssen Asthmapatienten Betasympathomimetika inhalieren. Wie bereits in der Anhörung der Stellungnahme zum VFA ausgeführt, ist notwendig, dies altersgerecht durchzuführen, auch unabhängig vom Belastungsasthma. Siehe auch hierzu die Stellungnahmen von NICE [24].

Beschluss:

Keine Änderung.

- Einwand (11):

Bei den Kindern zu den Kosten analog der Stufe 3 soll als Fußnote hinter die Spalte „plus Salmeterol“ eingefügt werden:

„**Salmeterol ist ab 4 Jahren zugelassen“

Stellungnahme:

Der Hinweis ist sehr richtig und dem sollte gefolgt werden. Die Formulierung sollte der von Formoterol angeglichen werden und die Anzahl der Sternchen im endgültigen Therapiehinweis dann noch einmal gegengeprüft werden.

Beschluss:

In den Zellen „plus Salmerterol“ und „plus Formoterol“ wird folgende Fußzeile eingefügt:

*„** Salmeterol ist für Kinder ab 4 Jahren zugelassen und Formoterol für Kinder ab 6 Jahren.“*

24 National Institute for Clinical Excellence: Guidance on the use of inhaler systems (devices) in children under the age of 5 years with chronic asthma, Technology Appraisal Guidance No. 10, Issue Date: August 2000, http://guidance.nice.org.uk/TA10/guidance/pdf/English [05.09.2007].

National Institute for Clinical Excellence: Inhaler devices for routine treatment of chronic asthma in older children (aged 5-15 years), Technology Appraisal Guidance No. 38, Issue Date: March 2002, http://guidance.nice.org.uk/TA38/guidance/pdf/English [05.09.2007].

5. Literatur des Therapiehinweises

1. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers: Clinical trial of low-dose theophylline and montelukast in patients with poorly controlled asthma, in: Am. J. Respir. Crit. Care Med. 175 (2007), S. 235-242.

2. Becker, A.B.; Kuznetsova, O.; Vermeulen, J. et al.: Linear growth in prepubertal asthmatic children treated with montelukast, beclomethasone, or placebo: a 56-week randomized double-blind study, in: Ann. Allergy Asthma Immunol. 96 (2006), S. 800-807.

3. Berdel, D.; Forster, J.; Gappa, M. et al.: Asthma bronchiale im Kinder- und Jugendalter: Leitlinien der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 026/010, Entwicklungsstufe 2, letzte Überarbeitung: Februar 2006, http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/ll/026-010.htm [08.08.2006].

4. Bjermer, L.; Bisgaard, H.; Bousquet, J. et al.: Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial, in: BMJ 327 (2003), S. 891-896.

5. British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network: British Guideline on the management of asthma, rev. ed. November 2005, http://www.sign.ac.uk/pdf/sign63.pdf [02.08.2006].

6. Ducharme, F.M.: Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence, in: BMJ 326 (2003), S. 621-623.

7. Deykin, A.; Wechsler, M.E.; Boushey, H.A. et al.: Combination therapy with a long-acting b-agonist and a leukotriene antagonist in moderate asthma, in: Am. J. Respir. Crit. Care Med. 175 (2007), S. 228-234.

8. EMEA/Committee for Proprietary Medicinal Products: Note for guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of asthma, CPMP/EWP/2922/01, London, 21 November 2002, http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/292201en.pdf [10.08.2006].

9. Fish, J.E.; Israel, E.; Murray, J.J. et al.: Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy, in: Chest 120 (2001), S. 423-430.

10. Garcia Garcia, M.L.; Wahn, U.; Gilles, L. et al.: Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study, in: Pediatrics 116 (2005), S. 360-369.

11. Global Initiative for Asthma: Pocket guide for asthma management and prevention: a pocket guide for physicians and nurses, updated 2005, http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=94 [02.08.2006], bzw. updated November 2006, http://www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp??l1=2&l2=1&intId=60 [02.02.2007]

12. Global Initiative for Asthma: Pocket guide for asthma management and prevention in children: a pocket guide for physicians and nurses, updated 2005, http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=191 [02.08.2006]., bzw. Updated November 2006; http://www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp??l1=2&l2=1&intId=49 [02.02.2007].

13. Hung, C.-H.; Li, C.-Y.; Lai, Y.-S. et al.: Discrepant clinical responses and blood chemokine profiles between two non-steroidal anti-inflammatory medications for children with mild persistent asthma, in: Pediatr. Allergy Immunol. 16 (2005), S. 306-309.

14. Ilowite, J.; Webb, R.; Friedman, B. et al.: Addition of montelukast or salmeterol to fluticasone for protection against asthma attacks: a randomized, double-blind, multicenter study, in: Ann. Allergy Asthma Immunol. 92 (2004), S. 641-648.

15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Asthma bronchiale: Abschlussbericht [Auftrag A05-14], Version 1.0, Stand 15.03.2006, http://www.iqwig.de/index.138.html [23.08.2006].

16. Kanniess, F.; Richter, K.; Janicki, S. et al.: Dose reduction of inhalted corticosteroids under concomitant medication with montelukast in patients with asthma, in: Eur. Respir. J. 20 (2002), S. 1080-1087.

17. Laviolette, M.; Malmstrom, K.; Lu, S. et al.: Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma, in: Am. J. Respir. Crit. Care Med.160 (1999), S. 1862-1868.

18. Löfdahl, C.-G.; Reiss, T.F.; Leff, J.A. et al.: Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients, in: BMJ 319 (1999), S. 87-90.

19. Nationale Versorgungs-Leitlinie Asthma, Version 1.3, Stand: Februar 2006, http://www.asthma.versorgungsleitlinien.de [08.08.2006].

20. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma: full report 2007, NIH Publication No. 07-4051, Stand: 28.08.2007.

21. Nelson, H.S.; Busse, W.W.; Kerwin, E. et al.: Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast, in: J. Allergy Clin. Immunol. 106 (2000), S. 1088-1095.

22. Peters, S.P.; Anthonisen, N.; Castro, M. et al.: Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma, in: N. Engl. J. Med. 356 (2007), S. 2027-2039..

23. Ostrom, N.K.; Decotiis, B.A.; Lincourt, W.R. et al.: Comparative efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate and montelukast in children with persistent asthma, in: J. Pediatr. 147 (2005), S. 213-220.

24. Price, D.B.; Hernandez, D.; Magyar, P. et al.: Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma, in: Thorax 58 (2003), S. 211-216.

25. Riccioni, G.; Ballone, E.; D'Orazio, N. et al.: Effectiveness of montelukast versus budesonide on quality of life and bronchial reactivity in subjects with mild-persistent asthma, in: Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 15 (2002), S. 149-155.

26. Riccioni, G.; Della Vecchia, R.; Castronuovo, M. et al.: Tapering dose of inhaled budesonid in subjects with mild-to-moderate persistent asthma treated with montelukast: a 16-week single-blind randomized study, in: Ann. Clin. Lab. Sci. 35 (2005), S. 285-289.

27. Ringdal, N.; Eliraz, A.; Pruzinec, P. et al.: The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma, in: Respir. Med. 97 (2003), S. 234-241.

28. Scottish Medicines Consortium: Montelukast 10mg tablets (Singulair®), No. 185/05, http://www.scottishmedicines.org.uk/updocs/montelukast%20_Singulair_(185-05).pdf [08.08.2006].

29. Scottish Medicines Consortium: Montelukast paediatric 4mg granules (Singulair®), No. 111/04, http://www.scottishmedicines.org.uk/updocs/Singulair%20ABBERVIATED%20SUBMISSION.pdf [08.08.2006].

30. Singulair®, Fachinformation der Firma MSD, Stand: November 2006.

31. Sorkness, C.A.; Lemanske, R.F.; Mauger, D.T. et al.: Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: The Pediatric Asthma Controller Trial, in: J. Allergy Clin. Immunol. 119 (2007), S. 64-72

32. Szefler, S.J.; Phillips, B.R.; Martinez, F.D. et al.: Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma, in: J. Allergy Clin. Immunol. 115 (2005), S. 233-242.

33. Tohda, Y.; Fujimura, M.; Taniguchi, H. et al.: Leukotriene receptor antagonist, montelukast, can reduce the need for inhaled steroid while maintaining the clinical stability of asthmatic patients, in: Clin. Exp. Allergy 32 (2002), S. 1180-1186.

34. Vaquerizo, M.J.; Casan, P.; Castillo, J. et al.: Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma, in: Thorax 58 (2003), S. 204-211.

35. Zeiger, R.S.; Szefler, S.J.; Phillips, B.R. et al.: Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma, in: J. Allergy Clin. Immunol. 117 (2006), S. 45-52."

6. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

6.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V

Firma	Strasse	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Robert-Koch-Platz 4	10115 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer	Postfach 10 03 36	70003 Stuttgart

Firma	Strasse	Ort
Ärzte e.V.		
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 – 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V. Haus der Verbände	Littenstraße 10	10179 Berlin
Deutscher Apothekerverband e.V. (DAV)	Carl-Mannich-Straße 26	65760 Eschborn/Ts
Gesellschaft für Phytotherapie e.V. Geschäftsstelle	Siebengebirgsallee 24	50939 Köln
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 21	10117 Berlin

6.2 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens (Frist: 28. Oktober 2006)

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 Abs. 5 SGB V
Unterausschuss „Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Ihr Ansprechpartner:
Katrin Althoff

Telefon:
02241-9388-27

Telefax:
02241-9388-36

E-Mail:
katrin.althoff@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
al

Datum:
27. September 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

An die
Stellungnahmeberechtigten
gemäß § 92 Abs. 3a SGB V

Stellungnahmeverfahren zur Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AMR)
hier: Therapiehinweise nach Nr. 14 AMR zu "Montelukast"

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. Juli 2006 beschlossen, das Stellungnahmeverfahren zu den Therapiehinweisen nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinie für den Wirkstoff

"Montelukast"

einzuleiten.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Abs. 3a SGB V erhalten Sie bis zum

28. Oktober 2006

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

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurde als Empfehlung die Nutzenbewertung von Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Asthma bronchiale zugeleitet (Version 1.0 vom 15. März 2005). Der Abschlussbericht ist auf den Internetseiten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen www.iqwig.de veröffentlicht.

Das IQWiG hat seinen Bericht zur Nutzenbewertung gemäß Methoden (Version 1.0 vom 1. März 2005) erstellt und ein Stellungnahmeverfahren durchgeführt sowie die Stellungnahmen ausgewertet. Im vorliegenden Stellungnahmenverfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses wird insbesondere die Umsetzung der Empfehlung des IQWiG in die Arzneimittel-Richtlinie zur Anhörung gestellt.

Sollten Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch wissenschaftliche Literatur ergänzen, ist diese im Volltext Ihrer Stellungnahme beizufügen und die Stellungnahme obligat durch standardisierte und vollständige Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisse zu ergänzen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Der Gemeinsame Bundesausschuss wird gebildet von:
AEV-Arbeiter-Ersatzkassenverband e.V., Siegburg · AOK-Bundesverband, Bonn · BKK Bundesverband, Essen · Knappschaft, Bochum
Bundesverband der landwirtschaftlichen Krankenkassen, Kassel · Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · IKK-Bundesverband, Bergisch Gladbach
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln · Verband der Angestellten Krankenkassen e.V., Siegburg

Gemeinsamer
Bundesausschuss

Wir möchten darauf hinweisen, dass nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, bei der Auswertung Ihrer Stellungnahme berücksichtigt werden kann.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur richten Sie bitte in elektronischer Form (per E-Mail oder per CD-Rom) als Word-Datei an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Arzneimittel"
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg
therapiehinweise@g-ba.de

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

Mit freundlichen Grüßen
i.A.

K. Althoff
Katrin Althoff
Referentin

Anlagen

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.

Muster

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
	TI:	(Titel)
	SO:	(Quelle, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder 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*]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
Zeitschriften-artikel	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
Zeitschriften-artikel	2	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/
Buch	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
Internet-dokument	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
HTA-Doku-ment	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

Anhörungsverfahren zum Thema Therapiehinweise

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:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschuss

zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR

in Anlage 4: Montelukast

vom 19. September 2006

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. September 2006 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155), zuletzt geändert am [ ] (BAnz. S. [ ] [ ]), beschlossen.

I. Die Anlage 4 nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinie wird um den folgenden Therapiehinweis zu Montelukast ergänzt:

Beschlüsse zu den Arzneimittel-Richtlinien / Anlage 4

Therapiehinweise nach Nr. 14 AMR

Wirkstoff: Montelukast (zum Beispiel Singulair®)

Beschluss vom: **tt.mm.jjjj**

In Kraft getreten am: **tt.mm.jjjj**

BAnz. jjjj, Nr. xxx vom tt.mm.jjjj, S. xx xxx

⌦ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Montelukast ist im Erwachsenenalter weder zur Behandlung des Asthmas - auch nicht des Belastungsasthmas - noch der allergischen Rhinitis Therapie der Wahl.

Der Einsatz von Montelukast als Monotherapie des Asthmas ab einem Alter von 15 Jahren ist nicht zugelassen. Das Gleiche gilt für schwergradiges persistierendes Asthma in allen Alterstufen und die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD).

Vor dem Hintergrund, dass eine Überlegenheit gegenüber inhalativen Kortikosteroide nicht belegt ist und auch das Längenwachstum nur unerheblich verzögert wird bei ansonsten vergleichbaren Nebenwirkungen, ist die Monotherapie bei Kindern im Alter zwischen 2 und 14 Jahren mit leichtem persistierendem Asthma nur indiziert, wenn die Kinder nicht in der Lage sind, Kortikosteroide zu inhalieren. Dies entspricht der aktuellen Zulassung des Arzneimittels. Angesichts der heutigen Möglichkeiten zur Inhalation dürfte dies sehr selten sein.

Der Einsatz ist nur wirtschaftlich in Kombination mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS), wenn eine Monotherapie mit ICS in niedriger bis mittlerer Dosis beim mittelgradig persistierenden Asthma nicht ausreichend ist. Als Erstlinientherapie

wird im Erwachsenenalter die Kombination von ICS mit langwirksamen Betasympathomimetika empfohlen. Falls dies nicht ausreichend oder möglich ist, stehen neben der Erhöhung der ICS-Dosis weitere Alternativen zur Verfügung. Die Auswahl richtet sich in erster Linie nach dem Nebenwirkungsprofil und nach dem Preis. Montelukast verteuert die Therapie erheblich und ist von daher nur angezeigt, wenn keine der anderen Behandlungsoptionen in Betracht kommen.

Für alle Altersgruppe gilt, dass beim Belastungsasthma der hohe Preis nur gerechtfertigt ist bei Unverträglichkeit gegen kurzwirksame Betasympathomimetika.

⌦ Kosten (Stand: TT.MM.JJJJ)

1. Erwachsene

Die Kosten wurden berechnet analog Stufe 3 zum Beispiel der Versorgungsleitlinie Asthma (Stand: Februar 2006).

Zusatzmedikation zur Basistherapie ICS in niedriger bis mittlerer Dosis	DDD	Tagestherapie-kosten*	Kosten für 1 Jahr*
plus Montelukast	1 Filmtabl. 10 mg	1,87 €	682,50 €
plus Formoterol	2 Hübe	0,92 € - 1,366 €	336,-€ - 496,41 €
plus Salmeterol	2 x 50 ug	1,60 €	584,00 €
z. B. – Salbutamol *) -	8 mg	0,27 €	98,50 €
ICS Dosissteigerung Bsp. Budesonid *) ***)	2 x 400 ug	0,54 €	197,-00 €
ICS Dosissteigerung Bsp. Beclomethason *) ***)	5 x 200 ug	0,90 €	328,50 €
plus Theophyllin ret. *) (75 Kg Körpergewicht)	750 mg	0,60 €	219,00 €

*** Berechnung auf Basis der Festbeträge soweit vorhanden, es gibt Arzneimittel, die unter Festbetrag angeboten werden.**

**Zu den hier aufgeführten Kosten kommen jeweils noch die Kosten für die Basistherapie (ICS mittlere Dosis bis z. B Budesonid 800 oder Beclomethason 1000).

***Bei den ICS wurde die Hälfte einer hohen Gesamtdosis gerechnet, da bei allen anderen Optionen die niedrige bis mittlere ICS nicht aufgeführt wurde. Hinsichtlich der Vergleichbarkeit des ICS siehe auch die Hinweise in den entsprechenden Leitlinien

2. Kinder

Die Kosten wurden berechnet analog Stufe 3 zum Beispiel der Versorgungsleitlinie Asthma (Stand: Februar 2006).

Zusatzmedikation zur Basistherapie ICS (mittlere Dosis)	DDD	Tagestherapie-kosten*	Kosten für 1 Jahr*
plus Montelukast	1 Kautabl. 5 mg 1 Kautabl. 4 mg Granulat 4 mg	1,87 € 2,09 € 2,19 €	682,50 € 763,00 € 799,35 €
plus Formoterol **)	2 Hübe	0,92 € - 1,36 €	336,-€ - 496,41 €
plus Salmeterol **)	2 x 50 ug	1,60 €	584,00 €
ICS Dosissteigerung Bsp Budesonid *) ***)	400 ug	0,37 €	135,00 €
ICS Dosissteigerung Bsp. Beclomethason *) ***)	400 ug	0,36 €	131,40 €
plus Theophyllin *) 12-16mg/KG	400 mg (Kind 25kg)	0,38 €	138,70 €

* Berechnung auf Basis der Festbeträge soweit vorhanden, es gibt Arzneimittel, die unter Festbetrag angeboten werden.

** Zugelassen für Kinder ab 6 Jahren

***Zu den hier aufgeführten Kosten kommen jeweils noch die Kosten für die Basistherapie (ICS mittlere Dosis bis z. B Budesonid 400 oder Beclomethason 400).

****Bei den ICS wurde die Hälfte einer hohen Gesamtdosis gerechnet, da bei allen anderen Optionen die mittlere ICS nicht aufgeführt wurde. Hinsichtlich der Vergleichbarkeit des ICS siehe auch die Hinweise in den entsprechenden Leitlinien

Die Kosten wurden berechnet analog Stufe 2 zum Beispiel der Versorgungsleitlinie Asthma (Stand: Februar 2006).

	DDD	Tagestherapie-kosten*	Kosten für 1 Jahr*
Montelukast	1 Kautabl. 5 mg 1 Kautabl. 4 mg Granulat 4 mg	1,87 € 2,09 € 2,19 €	682,50 € 763,00 € 799,35 €
Budesonid 300 *)	300 ug	0,40 €	146,00 €
Beclomethason 300*)	300 ug	0,38 €	138,70 €
DNCG *)	80 mg	1,56 €	569,40 €

*** Berechnung auf Basis der Festbeträge soweit vorhanden, es gibt Arzneimittel, die unter Festbetrag angeboten werden.**

(Preisstand Lauertaxe 15. 08. 06)

⌦ Indikation

Montelukast ist zugelassen als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden, das mit einem inhalativen Kortikoid nicht ausreichend behandelt und das durch die bedarfsweise Anwendung von kurzwirksamen Betasympathomimetika nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann.

Es kann auch eine Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Kortikosteroiden bei Patienten zwischen 2 und 14 Jahren mit leichtem persistierenden Asthma sein, die in letzter Zeit keine schwerwiegenden, mit systemischen Kortikosteroiden zu behandelnden Asthmaanfälle hatten und zeigten, dass sie nicht imstande sind, inhalative Kortikosteroide anzuwenden.

Bei den Patienten ab 15 Jahren, für die Montelukast bei Asthma angezeigt ist, können die 10 mg-Filmtabletten auch die Symptome einer saisonalen allergischen Rhinitis lindern.

Außerdem kann Montelukast zur Vorbeugung von Belastungsasthma eingesetzt werden, dessen überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt.

Die Dosierung für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren mit Asthma oder mit allergischer Rhinitis und Asthma beträgt eine 10 mg-Filmtablette täglich am Abend. Bei Kindern zwischen 6 und 14 Jahren liegt die Dosis bei einer 5 mg-Kautablette, für Kinder von 2 bis 5 Jahren bei einer 4 mg-Kautablette und für Kinder zwischen 6 Monaten und 5 Jahren beträgt sie einen Beutelinhalt mit 4 mg Granulat.

⌦ Wirkungen

Montelukast ist eine oral wirksame Substanz, die sich mit hoher Affinität und Selektivität an CysLT-Rezeptoren bindet.

Cysteinyl-Leukotriene werden von Mastzellen und eosinophilen Granulozyten freigesetzt, die sich an in den Atemwegen des Menschen vorhandenen Leukotrien-Rezeptoren (CysLT) binden und dort u.a. eine Verengung der Bronchien, Schleimsekretion, Gefäßpermeabilität und Anreicherung von eosinophilen Granulozyten bewirken.

⌦ Wirksamkeit

In Studien an Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass unter Montelukast die klinische Wirkung von inhalativen Kortikoiden verstärkt werden kann (% Veränderung zum Ausgangswert für inhalatives Beclometason in Kombination mit Montelukast vs. Beclometason für FEV1: 5,43 % vs. 1,04 % bzw. Bedarf an Betaagonisten: –8,70 % vs. +2,64 %). Verglichen mit inhalativem Beclometason (200 µg zweimal täglich mittels Inhalationshilfe) konnte für Montelukast zwar ein initial rascheres Ansprechen auf die Therapie nachgewiesen werden, jedoch

war der Therapieeffekt unter Beclometason über die gesamte zwölfwöchige Studiendauer im Durchschnitt größer (% Veränderung zum Ausgangswert für Montelukast vs. Beclometason für FEV1: 7,49 % vs. 13,3 % bzw. Bedarf an Betaagonisten: –28,28 % vs. –43,89 %). Allerdings erreichte ein hoher Prozentsatz der mit Montelukast behandelten Patienten ähnliche klinische Resultate wie die mit Beclometason behandelten Patienten. So erzielten 50 % der mit Beclometason und 42 % der mit Montelukast behandelten Patienten im Vergleich zum Ausgangswert eine Verbesserung des FEV1 von ca. 11 % und mehr.

Untersuchungen, die Montelukast/ICS versus ICS in einer höheren Dosierung bei Patienten mit leichtem bis mittelgradigem Asthma geprüft haben, liegen nicht vor.

Unter der Kombination von Montelukast und ICS konnte die ICS-Dosis bei Erhalt der Symptomkontrolle stärker reduziert werden als unter ICS-Monotherapie. Aussagen darüber, ob die Absenkung der ICS-Dosis zu einer Verminderung der ICS-spezifischen Nebenwirkungen führt, lassen sich aus den Studien nicht treffen. Es liegen keine Daten vor, die belegen, dass unter der zusätzlichen Therapie mit Montelukast orale Kortikosteroide reduziert werden können.

Bei dem Vergleich Montelukast zu Salmeterol (beide in Kombination mit ICS) zeigen sich bezüglich der Wirksamkeit Vorteile für die Kombinationstherapie mit Salmeterol. Dies betraf die Asthmasymptomatik, gemessen an der Wirkung auf die Symptome bei Tag, beim nächtlichen Erwachen und den symptomfreien Tagen. Auch das Risiko einer Exazerbation war unter Montelukastkombinationstherapie gegenüber Salmeterolkombinationstherapie erhöht. Die Zahl der Krankenhausaufnahmen, der Arztbesuche und die Lebensqualitätsuntersuchungen ergaben keine signifikanten Unterschiede. Eine endgültige vergleichende Bewertung der potenziell schädlichen Effekte von Montelukast und Salmeterol ist wegen des Fehlens dezidierter Sicherheitsstudien nicht möglich. Die Nutzen-Schaden-Abwägung ergibt keine eindeutige Überlegenheit oder Unterlegenheit von Montelukast im Vergleich zu Salmeterol.

Der Nutzen von Montelukast im Vergleich zu Formoterol als weiterem Beta-2-

Rezeptoragonisten, zu Cromonen oder zu Theophyllin, die ebenfalls als additive Therapie zu ICS empfohlen werden, kann aus Mangel an direkten Vergleichsstudien nicht bewertet werden.

Die Wirksamkeit hinsichtlich des Belastungsasthmas und der allergischen Rhinitis wurden lediglich gegen Placebo untersucht, sodass eine Überlegenheit gegenüber Mitteln, die dem allgemein anerkannten Stand entsprechen, in direkt vergleichenden Studien nicht belegt ist. Der therapeutische Stellenwert ist unklar.

Bei Kindern wurden direkt vergleichende Studien zwischen einer Monotherapie mit Montelukast und ICS durchgeführt. Garcia zeigte über 52 Monate eine statistische Nichtunterlegenheit im Hinblick auf die Rate asthmafreier Tage (Montelukast 84 % vs. Fluticason 86,7 %). Allerdings erlitten mehr Kinder Asthmaattacken unter Montelukast und benötigten auch häufiger systemische Kortikosteroide. Für sekundäre Zielparameter wie FEV1, Gebrauch von Betaagonisten und Lebensqualität zeigen sich Vorteile für ICS. Eine weitere Untersuchung, allerdings lediglich mit einer Beobachtungsdauer von 12 Wochen, sowie eine Cross-over-Studie bestätigen ebenfalls Vorteile für ICS bei vergleichbaren Nebenwirkungen. Die Längenwachstumsrate betrug nach 52 Wochen 0,41 cm mehr unter Montelukast im Vergleich zu inhalierten100 µg/Tag Fluticason und 0,81 cm mehr nach 56 Wochen unter inhaliertem Beclometason in einer Dosis von 400 µg/Tag.

⌦ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe dieser Arzneimittel ist Montelukast kontraindiziert.

Die 4 mg- und 5 mg-Kautabletten enthalten Aspartam, aus welchem im Körper Phenylalanin freigesetzt wird. Patienten mit Phenylketonurie sollten berücksichtigen, dass eine 4 mg-Kautablette eine 0,674 mg und eine 5 mg-Kautablette eine 0,842 mg entsprechende Menge Phenylalanin pro Dosis enthält. Patienten mit einer der seltenen Erbkrankheiten Galaktoseintoleranz, Lapp-Laktasemangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption dürfen Montelukast 10 mg Filmtabletten nicht einnehmen.

Die häufigsten Nebenwirkungen zwischen 1 % und 10 % sind Kopf- und Bauchschmerzen, alle anderen Nebenwirkungen traten in weniger als 1 % der Fälle auf. In seltenen Fällen kann bei Patienten unter der Therapie mit Antiasthmatika, einschließlich Montelukast, eine systemische Eosinophilie, manchmal mit klinischen Zeichen einer Vaskulitis wie bei Churg-Strauss-Syndrom auftreten.

Über Vergiftungen und Überdosierungen liegen keine Mitteilungen vor. Unter hohen Dosierungen von Montelukast (20- und 60fach über der für Erwachsene empfohlenen Dosis) war eine Senkung der Theophyllin-Plasmakonzentration zu beobachten. Dieser Effekt war nicht unter der empfohlenen Dosis von 10 mg feststellbar.

In Tierversuchen war Montelukast weder karzinogen noch mutagen oder teratogen. Montelukast sollte jedoch nicht während der Schwangerschaft und der Stillzeit eingesetzt werden, außer wenn es als absolut erforderlich erachtet wird.

Patienten mit Analgetika-Intoleranz müssen auch unter der Behandlung mit Montelukast die Einnahme von ASS und anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika vermeiden.

Die Kautabletten sollten 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Montelukast 4 mg Granulat bei Kindern unter 6 Monaten wurden bislang nicht untersucht. Das Gleiche gilt für die 4 mg-Kautabletten bei Kindern unter 2 Jahren.

Literatur

1. Becker, A.B.; Kuznetsova, O.; Vermeulen, J. et al.: Linear growth in prepubertal asthmatic children treated with montelukast, beclomethasone, or placebo: a 56-week randomized double-blind study, in: Ann. Allergy Asthma Immunol. 96 (2006), S. 800-807.

2. Berdel, D.; Forster, J.; Gappa, M. et al.: Asthma bronchiale im Kinder- und Jugendalter: Leitlinien der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 026/010, Entwicklungsstufe 2, letzte Überarbeitung: Februar 2006, http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/ll/026-010.htm [08.08.2006].

3. Bjermer, L.; Bisgaard, H.; Bousquet, J. et al.: Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial, in: BMJ 327 (2003), S. 891-896.

4. British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network: British Guideline on the management of asthma, rev. ed. November 2005, http://www.sign.ac.uk/pdf/sign63.pdf [02.08.2006].

5. Ducharme, F.M.: Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence, in: BMJ 326 (2003), S. 621-623.

6. EMEA/Committee for Proprietary Medicinal Products: Note for guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of asthma, CPMP/EWP/2922/01, London, 21 November 2002, http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/292201en.pdf [10.08.2006].

7. Fish, J.E.; Israel, E.; Murray, J.J. et al.: Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy, in: Chest 120 (2001), S. 423-430.

8. Garcia Garcia, M.L.; Wahn, U.; Gilles, L. et al.: Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients

with mild asthma: the MOSAIC study, in: Pediatrics 116 (2005), S. 360-369.

9. Global Initiative for Asthma: Pocket guide for asthma management and prevention: a pocket guide for physicians and nurses, updated 2005, http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=94 [02.08.2006].

10. Global Initiative for Asthma: Pocket guide for asthma management and prevention in children: a pocket guide for physicians and nurses, updated 2005, http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=191 [02.08.2006].

11. Hung, C.-H.; Li, C.-Y.; Lai, Y.-S. et al.: Discrepant clinical responses and blood chemokine profiles between two non-steroidal anti-inflammatory medications for children with mild persistent asthma, in: Pediatr. Allergy Immunol. 16 (2005), S. 306-309.

12. Ilowite, J.; Webb, R.; Friedman, B. et al.: Addition of montelukast or salmeterol to fluticasone for protection against asthma attacks: a randomized, double-blind, multicenter study, in: Ann. Allergy Asthma Immunol. 92 (2004), S. 641-648.

13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Asthma bronchiale: Abschlussbericht [Auftrag A05-14], Version 1.0, Stand 15.03.2006, http://www.iqwig.de/index.138.html [23.08.2006].

14. Kanniess, F.; Richter, K.; Janicki, S. et al.: Dose reduction of inhalted corticosteroids under concomitant medication with montelukast in patients with asthma, in: Eur. Respir. J. 20 (2002), S. 1080-1087.

15. Laviolette, M.; Malmstrom, K.; Lu, S. et al.: Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma, in: Am. J. Respir. Crit. Care Med.160 (1999), S. 1862-1868.

16. Löfdahl, C.-G.; Reiss, T.F.; Leff, J.A. et al.: Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients, in: BMJ 319 (1999), S. 87-90.

17. Nationale Versorgungs-Leitlinie Asthma, Version 1.3, Stand: Februar 2006, http://www.asthma.versorgungsleitlinien.de [08.08.2006].

18. Nelson, H.S.; Busse, W.W.; Kerwin, E. et al.: Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast, in: J. Allergy Clin. Immunol. 106 (2000), S. 1088-1095.

19. Ostrom, N.K.; Decotiis, B.A.; Lincourt, W.R. et al.: Comparative efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate and montelukast in children with persistent asthma, in: J. Pediatr. 147 (2005), S. 213-220.

20. Price, D.B.; Hernandez, D.; Magyar, P. et al.: Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma, in: Thorax 58 (2003), S. 211-216.

21. Riccioni, G.; Ballone, E.; D'Orazio, N. et al.: Effectiveness of montelukast versus budesonide on quality of life and bronchial reactivity in subjects with mild-persistent asthma, in: Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 15 (2002), S. 149-155.

22. Riccioni, G.; Della Vecchia, R.; Castronuovo, M. et al.: Tapering dose of inhaled budesonid in subjects with mild-to-moderate persistent asthma treated with montelukast: a 16-week single-blind randomized study, in: Ann. Clin. Lab. Sci. 35 (2005), S. 285-289.

23. Ringdal, N.; Eliraz, A.; Pruzinec, P. et al.: The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma, in: Respir. Med. 97 (2003), S. 234-241.

24. Scottish Medicines Consortium: Montelukast 10mg tablets (Singulair®), No. 185/05, http://www.scottishmedicines.org.uk/updocs/montelukast%20_Singulair_(185-05).pdf [08.08.2006].

25. Scottish Medicines Consortium: Montelukast paediatric 4mg granules (Singulair®), No. 111/04,

http://www.scottishmedicines.org.uk/updocs/Singulair%20ABBERVIATED%20SUBMISSION.pdf [08.08.2006].

26. Singulair®, Fachinformation der Firma MSD, Stand: Mai 2006.

27. Szefler, S.J.; Phillips, B.R.; Martinez, F.D. et al.: Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma, in: J. Allergy Clin. Immunol. 115 (2005), S. 233-242.

28. Tohda, Y.; Fujimura, M.; Taniguchi, H. et al.: Leukotriene receptor antagonist, montelukast, can reduce the need for inhaled steroid while maintaining the clinical stability of asthmatic patients, in: Clin. Exp. Allergy 32 (2002), S. 1180-1186.

29. Vaquerizo, M.J.; Casan, P.; Castillo, J. et al.: Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma, in: Thorax 58 (2003), S. 204-211.

30. Zeiger, R.S.; Szefler, S.J.; Phillips, B.R. et al.: Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma, in: J. Allergy Clin. Immunol. 117 (2006), S. 45-52.

II. Die Änderungen treten am Tage nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Siegburg, den 19.September 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess

Erläuterung zum Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
in Anlage 4 (Montelukast) der Arzneimittel-Richtlinie

vom 19. September 2006

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 92 Abs.2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesaussschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zum jeweiligen Apothekenabgabepreis und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können in den Richtlinien nach Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; die Sätze 3 und 4 sowie Absatz 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend.

Mit dem Beschluss setzt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) eine Nutzenbewertung des IQWiG in die Arzneimittel-Richtlinie gemäß § 92 Abs.1 Satz 2 Nr.6 SGB V (AMR) um. Er findet seine Rechtsgrundlage in § 35b Abs.2 Satz 1 i.V.m. § 92 Abs.1 Satz 2 Nr.6 SGB V. Danach werden die vom IQWiG gemäß § 35b Abs.1 SGB V erstellten Nutzenbewertungen zu Arzneimitteln dem G-BA zur Beschlussfassung zu der Arzneimittel-Richtlinie zugeleitet.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Es liegt ein Abschlussbericht des IQWiG zu Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Asthma bronchiale vom 15. März 2006 (Version 1.0) vor. Das IQWiG bewertet auf der Grundlage des § 35b Abs. 1 und 2 SGB V den Nutzen von Arzneimitteln und leitet diese dem Gemeinsamen Bundesausschuss als Empfehlung zur Beschlussfassung nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 zu.

Das IQWiG hat seinen Bericht zur Nutzenbewertung gemäß Methoden (Version 1.0 vom 1. März 2005) erstellt und ein Stellungnahmeverfahren durchgeführt sowie die Stellungnahmen ausgewertet.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beurteilt die Übernahme der Empfehlungen in die Arzneimittel-Richtlinie insbesondere unter den Gesichtspunkten der medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit.

Im vorliegenden Stellungnahmenver¬fahren des Gemeinsamen Bundesausschusses wird ausschließlich die Umset¬zung der Empfehlung des IQWiG in die Arzneimittel- Richtlinie zur Anhörung gestellt.

Siegburg, den 19. September 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess

6.3 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens (Frist: 27. Juni 2007)

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 Abs. 5 SGB V
Unterausschuss „Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Ihr Ansprechpartner:
Katrin Althoff

Telefon:
02241-9388-27

Telefax:
02241-9388-36

E-Mail:
katrin.althoff@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
al/uh

Datum:
23. Mai 2007

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

An die
Stellungnahmeberechtigten
gemäß § 92 Abs. 3a SGB V

Stellungnahmeverfahren zur Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AMR)
hier: Therapiehinweise nach Nr. 14 AMR zu "Montelukast"

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. April 2007 beschlossen, das Stellungnahmeverfahren zu den Therapiehinweisen nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinie für den Wirkstoff

"Montelukast"

erneut einzuleiten.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Abs. 3a SGB V erhalten Sie bis zum

27. Juni 2007

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

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurde als Empfehlung die Nutzenbewertung von Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Asthma bronchiale (Version 1.0 vom 15. März 2006) zugeleitet. Der Abschlussbericht ist auf den Internetseiten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) im Gesundheitswesen www.iqwig.de veröffentlicht.

Das IQWiG hat seinen Bericht zur Nutzenbewertung gemäß den Methoden (Version 1.0 vom 1. März 2005) erstellt und ein Stellungnahmeverfahren durchgeführt sowie die Stellungnahmen ausgewertet.

Ihnen wird hiermit Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, ob es vor dem Hintergrund der Änderungen im § 35b SGB V durch das GKV-WSG Erkenntnisse gibt, die in der Nutzenbewertung durch das IQWiG bisher nicht berücksichtigt wurden und für die Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses bei der Umsetzung der Empfehlung von Bedeutung sind.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Der Gemeinsame Bundesausschuss wird gebildet von:
AEV-Arbeiter-Ersatzkassenverband e.V., Siegburg · AOK-Bundesverband, Bonn · BKK Bundesverband, Essen · Knappschaft, Bochum
Bundesverband der landwirtschaftlichen Krankenkassen, Kassel · Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · IKK-Bundesverband, Bergisch Gladbach
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln · Verband der Angestellten Krankenkassen e.V., Siegburg

Gemeinsamer
Bundesausschuss

Sollten Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch wissenschaftliche Literatur ergänzen, ist diese im Volltext Ihrer Stellungnahme beizufügen und die Stellungnahme obligat durch standardisierte und vollständige Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisse zu ergänzen.

Wir möchten darauf hinweisen, dass nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, bei der Auswertung Ihrer Stellungnahme berücksichtigt werden kann.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur richten Sie bitte in elektronischer Form (per E-Mail oder per CD-Rom) als Word-Datei an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Arzneimittel"
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg
therapiehinweise@g-ba.de

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

Mit freundlichen Grüßen
i.A.

Petra Nies
Referentin

Anlagen

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.

Muster

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
	TI:	(Titel)
	SO:	(Quelle, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder 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*]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
Zeitschriften-artikel	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
Zeitschriften-artikel	2	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/
Buch	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
Internet-dokument	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
HTA-Doku-ment	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

Anhörungsverfahren zum Thema Therapiehinweise

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:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses

zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMR) in Anlage 4:

Therapiehinweis zu Montelukast

vom 19. April 2007

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. April 2007 beschlossen, die Anlage 4 der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155), zuletzt geändert am [ ] (BAnz. [ ] [ ]), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage 4 nach Nummer 14 der Arzneimittel-Richtlinie wird um den folgenden Therapiehinweis zu Montelukast ergänzt:

Beschlüsse zu den Arzneimittel-Richtlinien / Anlage 4

Therapiehinweise nach Nr. 14 AMR

Wirkstoff: Montelukast (Singulair®)

Beschluss vom: **tt.mm.jjjj**

In Kraft getreten am: **tt.mm.jjjj**

BAnz. jjjj, Nr. xxx vom tt.mm.jjjj, S. xx xxx

„⌦ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Die Therapie der ersten Wahl des Asthmas ist im Erwachsenenalter die Kombination von inhalativen Kortikosteroiden (ICS) mit langwirksamen Betasympathomimetika, wenn ICS in niedriger bis mittlerer Dosis beim mittelgradig persistierenden Asthma nicht ausreichend ist. Es stehen neben der Erhöhung der ICS-Dosis weitere Alternativen zur Verfügung. Die Auswahl richtet sich in erster Linie nach dem Nebenwirkungsprofil und nach dem Preis.

Montelukast verteuert die Therapie erheblich und ist von daher nur angezeigt, wenn keine der anderen Behandlungsoptionen in Betracht kommen. Der Einsatz ist nur wirtschaftlich in Kombination mit ICS, wenn eine Monotherapie mit ICS in niedriger bis mittlerer Dosis beim mittelgradig persistierenden Asthma nicht ausreichend ist. Montelukast ist im Erwachsenenalter weder zur Behandlung des Asthmas - auch nicht des Belastungsasthmas - noch der allergischen Rhinitis Therapie der Wahl.

Der Einsatz von Montelukast als Monotherapie des Asthmas ist ab einem Alter von 15 Jahren nicht zugelassen. Das Gleiche gilt für schwergradiges persistierendes Asthma in allen Alterstufen und die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD).

Vor dem Hintergrund, dass eine Überlegenheit gegenüber inhalativen Kortikosteroide bei Kindern nicht belegt ist und auch das Längenwachstum in der Regel nur unerheblich verzögert wird bei ansonsten vergleichbaren Nebenwirkungen, ist die Monotherapie mit Montelukast im Alter zwischen 2 und 14 Jahren mit leichtem persistierendem Asthma nur indiziert, wenn die Kinder nicht in der Lage sind, Kortikosteroide zu inhalieren oder Nebenwirkungen auftreten, wie zum Beispiel ein erheblich verzögertes Längenwachstum, die gegen den Einsatz inhalativer Kortikosteroide sprechen. Dies entspricht der aktuellen

Zulassung des Arzneimittels. Angesichts der heutigen Möglichkeiten zur Inhalation dürfte diese Ausnahme sehr selten sein.

Für alle Altersgruppen gilt, dass beim Belastungsasthma der hohe Preis nur gerechtfertigt ist bei Unverträglichkeit gegen inhalative kurzwirksame Betasympathomimetika.

⌦ Kosten (Stand: TT.MM.JJJJ)

Erwachsene

Die Kosten wurden berechnet analog Stufe 3 der Versorgungsleitlinie Asthma (Stand: Februar 2006).

Zusatzmedikation zur Basistherapie ICS in niedriger bis mittlerer Dosis	DDD	Tagestherapie-kosten*	Kosten für 1 Jahr*
plus Montelukast	1 Filmtabl. 10 mg	1,87 €	682,50 €
plus Formoterol	2 Hübe	0,92 € - 1,37 €	336,00€ - 496,41 €
plus Salmeterol	2 x 50 ug	1,60 €	584,00 €
z. B. – Salbutamol *)	8 mg	0,27 €	98,50 €
ICS Dosissteigerung Bsp. Budesonid *) ***)	2 x 400 ug	0,54 €	197,00 €
ICS Dosissteigerung Bsp. Beclomethason *) ***)	5 x 200 ug	0,90 €	328,50 €
plus Theophyllin ret. *) **(75 Kg Körpergewicht)**	750 mg	0,60 €	219,00 €

*** Berechnung auf Basis der Festbeträge soweit vorhanden, es gibt Arzneimittel, die unter Festbetrag angeboten werden.**

**Zu den hier aufgeführten Kosten kommen jeweils noch die Kosten für die Basistherapie (ICS mittlere Dosis bis z. B Budesonid 800 oder Beclomethason 1000).

***Bei den ICS wurde die Hälfte einer hohen Gesamtdosis gerechnet, da bei allen anderen Optionen die niedrige bis mittlere ICS nicht aufgeführt wurde. Hinsichtlich der Vergleichbarkeit des ICS siehe auch die Hinweise in den entsprechenden Leitlinien

Kinder

Die Kosten wurden berechnet analog Stufe 3 der Versorgungsleitlinie Asthma (Stand: Februar 2006).

Zusatzmedikation zur Basistherapie ICS (mittlere Dosis)	DDD	Tagestherapie-kosten*	Kosten für 1 Jahr*
plus Montelukast	1 Kautabl. 5 mg 1 Kautabl. 4 mg Granulat 4 mg	1,87 € 2,09 € 2,19 €	682,50 € 763,00 € 799,35 €
plus Formoterol **)	2 Hübe	0,92 € - 1,36 €	336,00€ - 496,41 €
plus Salmeterol **)	2 x 50 ug	1,60 €	584,00 €
ICS Dosissteigerung Bsp Budesonid *) ***)	400 ug	0,37 €	135,00 €
ICS Dosissteigerung Bsp. Beclomethason *) ***)	400 ug	0,36 €	131,40 €
plus Theophyllin *) **12-16mg/KG**	400 mg (Kind 25kg)	0,38 €	138,70 €

* Berechnung auf Basis der Festbeträge soweit vorhanden, es gibt Arzneimittel, die unter Festbetrag angeboten werden.

** Zugelassen für Kinder ab 6 Jahren

***Zu den hier aufgeführten Kosten kommen jeweils noch die Kosten für die Basistherapie (ICS mittlere Dosis bis z. B Budesonid 400 oder Beclomethason 400).

****Bei den ICS wurde die Hälfte einer hohen Gesamtdosis gerechnet, da bei allen anderen Optionen die mittlere ICS nicht aufgeführt wurde. Hinsichtlich der Vergleichbarkeit des ICS siehe auch die Hinweise in den entsprechenden Leitlinien

Die Kosten wurden berechnet analog Stufe 2 der Versorgungsleitlinie Asthma (Stand: Februar 2006).

	DDD	Tagestherapie-kosten*	Kosten für 1 Jahr*
Montelukast	1 Kautabl. 5 mg 1 Kautabl. 4 mg Granulat 4 mg	1,87 € 2,09 € 2,19 €	682,50 € 763,00 € 799,35 €
Budesonid 300 *)	300 ug	0,40 €	146,00 €
Beclomethason 300**	300 ug	0,38 €	138,70 €
DNCG *)	80 mg	1,56 €	569,40 €

*** Berechnung auf Basis der Festbeträge soweit vorhanden, es gibt Arzneimittel, die unter Festbetrag angeboten werden.**

(Preisstand Lauertaxe 15.08.06)

⌦ Indikation

Montelukast ist zugelassen als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden, das mit einem inhalativen Kortikoid nicht ausreichend behandelt und das durch die bedarfsweise Anwendung von kurzwirksamen Betasympathomimetika nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann.

Es kann auch eine Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Kortikosteroiden bei Patienten zwischen 2 und 14 Jahren mit leichtem persistierenden Asthma sein, die in letzter Zeit keine schwerwiegenden, mit systemischen Kortikosteroiden zu behandelnden Asthmaanfälle hatten und zeigten, dass sie nicht imstande sind, inhalative Kortikosteroide anzuwenden.

Bei den Patienten ab 15 Jahren, für die Montelukast bei Asthma angezeigt ist, können die 10 mg-Filmtabletten auch die Symptome einer saisonalen allergischen Rhinitis lindern.

Außerdem kann Montelukast zur Vorbeugung von Belastungsasthma eingesetzt werden, dessen überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt.

Die Dosierung für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren mit Asthma oder mit allergischer Rhinitis und Asthma beträgt eine 10 mg-Filmtablette täglich am Abend. Bei Kindern zwischen 6 und 14 Jahren liegt die Dosis bei einer 5 mg-Kautablette, für Kinder von 2 bis 5 Jahren bei einer 4 mg-Kautablette und für Kinder zwischen 6 Monaten und 5 Jahren beträgt sie einen Beutelinhalt mit 4 mg Granulat.

⌦ Wirkungen

Montelukast ist eine oral wirksame Substanz, die sich mit hoher Affinität und Selektivität an CysLT-Rezeptoren bindet.

Cysteinyl-Leukotriene werden von Mastzellen und eosinophilen Granulozyten freigesetzt, die sich an in den Atemwegen des Menschen vorhandenen Leukotrien-Rezeptoren (CysLT) binden und dort u. a. eine Verengung der Bronchien, Schleimsekretion, Gefäßpermeabilität und Anreicherung von eosinophilen Granulozyten bewirken.

⌦ Wirksamkeit

In Studien an Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass unter Montelukast die klinische Wirkung von inhalativen Kortikoiden verstärkt werden kann (% Veränderung zum Ausgangswert für inhalatives Beclometason in Kombination mit Montelukast vs. Beclometason für FEV1: 5,43 % vs. 1,04 % bzw. Bedarf an Betaagonisten: –8,70 % vs. +2,64 %). Verglichen mit inhalativem Beclometason (200 µg zweimal täglich mittels Inhalationshilfe) konnte für Montelukast zwar ein initial rascheres Ansprechen auf die Therapie nachgewiesen werden, jedoch war der Therapieeffekt unter Beclometason über die gesamte zwölfwöchige Studiendauer im Durchschnitt größer (% Veränderung zum Ausgangswert für Montelukast vs. Beclometason für FEV1: 7,49 % vs. 13,3 % bzw. Bedarf an Betaagonisten: –28,28 % vs. –43,89 %). Allerdings erreichte ein hoher Prozentsatz der mit Montelukast behandelten Patienten ähnliche klinische Resultate wie die mit Beclometason behandelten Patienten. So erzielten 50 % der mit Beclometason und 42 % der mit Montelukast behandelten Patienten im Vergleich zum Ausgangswert eine Verbesserung des FEV1 von ca. 11 % und mehr.

Untersuchungen, die Montelukast/ICS versus ICS in einer höheren Dosierung ausschließlich bei Patienten mit leichtem bis mittelgradigem Asthma geprüft haben, liegen nicht vor.

Unter der Kombination von Montelukast und ICS konnte die ICS-Dosis bei Erhalt der Symptomkontrolle stärker reduziert werden als unter ICS-Monotherapie. Aussagen darüber, ob die Absenkung der ICS-Dosis zu einer Verminderung der ICS-spezifischen Nebenwirkungen führt, lassen sich aus den Studien nicht treffen. Es liegen keine Daten vor, die belegen, dass unter der zusätzlichen Therapie mit Montelukast orale Kortikosteroide reduziert werden können.

Bei dem Vergleich Montelukast zu Salmeterol (beide in Kombination mit ICS) zeigen sich bezüglich der Wirksamkeit Vorteile für die Kombinationstherapie mit Salmeterol. Dies betraf die Asthmasymptomatik, gemessen an der Wirkung auf die Symptome bei Tag, beim nächtlichen Erwachen und den symptomfreien Tagen. Auch das Risiko einer Exazerbation war unter Montelukastkombinationstherapie gegenüber Salmeterolkombinationstherapie erhöht. Die Zahl der Krankenhausaufnahmen, der Arztbesuche und die Lebensqualitätsuntersuchungen ergaben keine signifikanten Unterschiede. Eine endgültige vergleichende Bewertung der potenziell schädlichen Effekte von Montelukast und Salmeterol ist wegen des Fehlens dezidierter Sicherheitsstudien nicht möglich. Die Nutzen-Schaden-Abwägung ergibt keine eindeutige Überlegenheit oder Unterlegenheit von Montelukast im Vergleich zu Salmeterol.

Der Nutzen von Montelukast im Vergleich zu Formoterol als weiterem Beta-2-Rezeptoragonisten oder zu Theophyllin, die ebenfalls als additive Therapie zu ICS empfohlen werden, sowie zu Cromonen kann aus Mangel an direkten Vergleichsstudien nicht bewertet werden.

Beim Belastungsasthma und der allergischen Rhinitis ist eine Überlegenheit gegenüber Mitteln, die dem allgemein anerkannten Stand entsprechen, in direkt vergleichenden Studien nicht belegt. Der therapeutische Stellenwert ist unklar.

Bei Kindern wurden direkt vergleichende Studien zwischen einer Monotherapie mit Montelukast und ICS durchgeführt. Garcia zeigte über 52 Monate eine statistische Nichtunterlegenheit im Hinblick auf die Rate asthmafreier Tage (Montelukast 84 % vs. Fluticason 86,7 %). Allerdings erlitten mehr Kinder Asthmaattacken unter Montelukast und benötigten auch häufiger systemische Kortikosteroide. Für sekundäre Zielparameter wie FEV1, Gebrauch von Betaagonisten und Lebensqualität zeigen sich Vorteile für ICS. In die gleiche Richtung zeigt die Untersuchung von Sorkness, die nach 48 Wochen eine statistisch signifikante Überlegenheit für asthmafreie Tage von Fluticason gegenüber Montelukast belegt, allerdings keine Überlegenheit der Kombination von Fluticason und

Salmeterol gegenüber einer Monotherapie mit Montelukast zeigt. Eine weitere Untersuchung, allerdings lediglich mit einer Beobachtungsdauer von 12 Wochen, sowie eine Cross-over-Studie bestätigen ebenfalls Vorteile für ICS bei vergleichbaren Nebenwirkungen. Szefler untersuchte Kinder im Alter von 6 bis 17 Jahren und fand, dass 23 % der Kinder ausschließlich auf Fluticason und nur 5 % ausschließlich auf Montelukast ansprachen. Primärer Auswertungspunkt war die $FEV_{1.}$ Die Längenwachstumsrate betrug nach 52 Wochen 0,41 cm mehr unter Montelukast im Vergleich zu inhalierten100 µg/Tag Fluticason, nach 48 Wochen im Vergleich zu Fluticason 200 µg pro Tag 0,40 cm und 0,81 cm mehr nach 56 Wochen unter inhaliertem Beclometason in einer Dosis von 400 µg/Tag.

⌦ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe dieser Arzneimittel ist Montelukast kontraindiziert.

Die 4 mg- und 5 mg-Kautabletten enthalten Aspartam, aus welchem im Körper Phenylalanin freigesetzt wird. Patienten mit Phenylketonurie sollten berücksichtigen, dass eine 4 mg-Kautablette eine 0,674 mg und eine 5 mg-Kautablette eine 0,842 mg entsprechende Menge Phenylalanin pro Dosis enthält. Patienten mit einer der seltenen Erbkrankheiten Galaktoseintoleranz, Lapp-Laktasemangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption dürfen Montelukast 10 mg Filmtabletten nicht einnehmen.

Die häufigsten Nebenwirkungen zwischen 1 % und 10 % sind Kopf- und Bauchschmerzen, alle anderen Nebenwirkungen traten in weniger als 1 % der Fälle auf. In seltenen Fällen kann bei Patienten unter der Therapie mit Antiasthmatika, einschließlich Montelukast, eine systemische Eosinophilie, manchmal mit klinischen Zeichen einer Vaskulitis wie bei Churg-Strauss-Syndrom auftreten.

Nach Markteinführung und im Rahmen von klinischen Studien wurden akute Überdosierungen mit Montelukast berichtet. Darunter sind Berichte über Erwachsene und Kinder mit einer Dosis bis zu 1000 mg (ca. 61 mg/kg für ein Kind von 42 Monaten). Die dabei beobachteten klinischen und Labor-Parameter entsprachen dem Nebenwirkungsprofil bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern. In den meisten Berichten zu Überdosierungen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen entsprachen dem Sicherheitsprofil von Montelukast und umfassten Bauchschmerzen, Schläfrigkeit, Durst, Kopfschmerzen, Erbrechen und psychomotorische Hyperaktivität.

In Tierversuchen war Montelukast weder karzinogen noch mutagen oder teratogen. Montelukast sollte jedoch nicht während der Schwangerschaft und der Stillzeit eingesetzt werden, außer wenn es als absolut erforderlich erachtet wird.

Patienten mit Analgetika-Intoleranz müssen auch unter der Behandlung mit Montelukast die Einnahme von ASS und anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika vermeiden.

Die Kautabletten sollten 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Montelukast 4 mg Granulat bei Kindern unter 6 Monaten wurden bislang nicht untersucht. Das Gleiche gilt für die 4 mg-Kautabletten bei Kindern unter 2 Jahren.

Literatur

1. Becker, A.B.; Kuznetsova, O.; Vermeulen, J. et al.: Linear growth in prepubertal asthmatic children treated with montelukast, beclomethasone, or placebo: a 56-week randomized double-blind study, in: Ann. Allergy Asthma Immunol. 96 (2006), S. 800-807.

2. Berdel, D.; Forster, J.; Gappa, M. et al.: Asthma bronchiale im Kinder- und Jugendalter: Leitlinien der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 026/010, Entwicklungsstufe 2, letzte Überarbeitung: Februar 2006, http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/ll/026-010.htm [08.08.2006].

3. Bjermer, L.; Bisgaard, H.; Bousquet, J. et al.: Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial, in: BMJ 327 (2003), S. 891-896.

4. British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network: British Guideline on the management of asthma, rev. ed. November 2005, http://www.sign.ac.uk/pdf/sign63.pdf [02.08.2006].

5. Ducharme, F.M.: Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence, in: BMJ 326 (2003), S. 621-623.

6. EMEA/Committee for Proprietary Medicinal Products: Note for guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of asthma, CPMP/EWP/2922/01, London, 21 November 2002, http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/292201en.pdf [10.08.2006].

7. Fish, J.E.; Israel, E.; Murray, J.J. et al.: Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy, in: Chest 120 (2001), S. 423-430.

8. Garcia Garcia, M.L.; Wahn, U.; Gilles, L. et al.: Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study, in: Pediatrics 116 (2005), S. 360-369.

9. Global Initiative for Asthma: Pocket guide for asthma management and prevention: a pocket guide for physicians and nurses, updated 2005, http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=94 [02.08.2006], bzw. updated

November 2006, http://www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp??l1=2&l2=1&intId=60 [02.02.2007]

10. Global Initiative for Asthma: Pocket guide for asthma management and prevention in children: a pocket guide for physicians and nurses, updated 2005, http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=191 [02.08.2006]., bzw. Updated November 2006; http://www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp??l1=2&l2=1&intId=49 [02.02.2007].

11. Hung, C.-H.; Li, C.-Y.; Lai, Y.-S. et al.: Discrepant clinical responses and blood chemokine profiles between two non-steroidal anti-inflammatory medications for children with mild persistent asthma, in: Pediatr. Allergy Immunol. 16 (2005), S. 306-309.

12. Ilowite, J.; Webb, R.; Friedman, B. et al.: Addition of montelukast or salmeterol to fluticasone for protection against asthma attacks: a randomized, double-blind, multicenter study, in: Ann. Allergy Asthma Immunol. 92 (2004), S. 641-648.

13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Asthma bronchiale: Abschlussbericht [Auftrag A05-14], Version 1.0, Stand 15.03.2006, http://www.iqwig.de/index.138.html [23.08.2006].

14. Kanniess, F.; Richter, K.; Janicki, S. et al.: Dose reduction of inhalted corticosteroids under concomitant medication with montelukast in patients with asthma, in: Eur. Respir. J. 20 (2002), S. 1080-1087.

15. Laviolette, M.; Malmstrom, K.; Lu, S. et al.: Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma, in: Am. J. Respir. Crit. Care Med.160 (1999), S. 1862-1868.

16. Löfdahl, C.-G.; Reiss, T.F.; Leff, J.A. et al.: Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients, in: BMJ 319 (1999), S. 87-90.

17. Nationale Versorgungs-Leitlinie Asthma, Version 1.3, Stand: Februar 2006, http://www.asthma.versorgungsleitlinien.de [08.08.2006].

18. Nelson, H.S.; Busse, W.W.; Kerwin, E. et al.: Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast, in: J. Allergy Clin. Immunol. 106 (2000), S. 1088-1095.

19. Ostrom, N.K.; Decotiis, B.A.; Lincourt, W.R. et al.: Comparative efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate and montelukast in children with persistent asthma, in: J. Pediatr. 147 (2005), S. 213-220.

20. Price, D.B.; Hernandez, D.; Magyar, P. et al.: Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma, in: Thorax 58 (2003), S. 211-216.

21. Riccioni, G.; Ballone, E.; D'Orazio, N. et al.: Effectiveness of montelukast versus budesonide on quality of life and bronchial reactivity in subjects with mild-persistent asthma, in: Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 15 (2002), S. 149-155.

22. Riccioni, G.; Della Vecchia, R.; Castronuovo, M. et al.: Tapering dose of inhaled budesonid in subjects with mild-to-moderate persistent asthma treated with montelukast: a 16-week single-blind randomized study, in: Ann. Clin. Lab. Sci. 35 (2005), S. 285-289.

23. Ringdal, N.; Eliraz, A.; Pruzinec, P. et al.: The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma, in: Respir. Med. 97 (2003), S. 234-241.

24. Scottish Medicines Consortium: Montelukast 10mg tablets (Singulair®), No. 185/05, http://www.scottishmedicines.org.uk/updocs/montelukast%20_Singulair_(185-05).pdf [08.08.2006].

25. Scottish Medicines Consortium: Montelukast paediatric 4mg granules (Singulair®), No. 111/04, http://www.scottishmedicines.org.uk/updocs/Singulair%20ABBERVIATED%20SUBMISSION.pdf [08.08.2006].

26. Singulair®, Fachinformation der Firma MSD, Stand: November 2006.

27. Sorkness, C.A.; Lemanske, R.F.; Mauger, D.T. et al.: Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: The Pediatric Asthma Controller Trial, in: J. Allergy Clin. Immunol. 119 (2007), S. 64-72

28. Szefler, S.J.; Phillips, B.R.; Martinez, F.D. et al.: Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma, in: J. Allergy Clin. Immunol. 115 (2005), S. 233-242.

29. Tohda, Y.; Fujimura, M.; Taniguchi, H. et al.: Leukotriene receptor antagonist, montelukast, can reduce the need for inhaled steroid while maintaining the clinical stability of asthmatic patients, in: Clin. Exp. Allergy 32 (2002), S. 1180-1186.

30. Vaquerizo, M.J.; Casan, P.; Castillo, J. et al.: Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma, in: Thorax 58 (2003), S. 204-211.

31. Zeiger, R.S.; Szefler, S.J.; Phillips, B.R. et al.: Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma, in: J. Allergy Clin. Immunol. 117 (2006), S. 45-52."

II. Die Änderungen treten am Tage nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Siegburg, den 19. April 2007

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess

Erläuterung

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMR) in Anlage 4:

Therapiehinweis zu Montelukast

vom 19. April 2007

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 92 Abs. 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zum jeweiligen Apothekenabgabepreis und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können nach Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; die Sätze 3 und 4 sowie Absatz 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Es liegt ein Abschlussbericht des IQWiG zu Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Asthma bronchiale vom 15. März 2006 (Version 1.0) vor. Das IQWiG bewertet auf der Grundlage des § 35b Abs. 1 und 2 SGB V den Nutzen von Arzneimitteln und leitet diese dem Gemeinsamen Bundesausschuss als Empfehlung zur Beschlussfassung nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 zu.

Ergänzend hat der G-BA vor dem Hintergrund einer erweiterten Zulassung für Kinder und aktuell veröffentlichter neuer Studien mit Kindern für die Erstellung des Therapiehinweises zusätzlich systematische Literaturrecherchen im August 2006 und Februar 2007 durchgeführt. Alle Fundstellen wurden nach zuvor festgelegten Filterkriterien geprüft, die relevanten Fundstellen wurden ausgewählt und einer methodisch-qualitativen Auswertung unterzogen.

Vor dem Hintergrund der Änderungen im § 35b SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss in seiner Sitzung am 19. April 2007 beschlossen, ein erneutes Stellungnahmeverfahren zu den Therapiehinweisen nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinie für den Wirkstoff "Montelukast" einzuleiten. Den Stellungnahmeberechtigten wird die Gelegenheit gegeben darzulegen, ob es durch das GKV-WSG Erkenntnisse gibt, die in der Nutzenbewertung durch das IQWiG bisher nicht berücksichtigt wurden und für die Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses bei der Umsetzung der Empfehlung von Bedeutung sind.

Siegburg, den 15. November 2007

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess