



über eine Nicht-Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1, in Stufe 3

Fluticasonfuroat / Vilanterol

Vom 2. August 2018

Inhalt

| | | |
|-----------|--|-----------|
| A. | Tragende Gründe und Beschluss | 2 |
| 1. | Rechtsgrundlage..... | 2 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung..... | 2 |
| 2.1 | Nachweis einer therapeutischen Verbesserung | 3 |
| 3. | Bürokratiekosten | 11 |
| 4. | Verfahrensablauf | 11 |
| 5. | Beschluss..... | 13 |
| 6. | Anhang..... | 14 |
| 6.1 | Veröffentlichung im Bundesanzeiger | 14 |
| B. | Bewertungsverfahren | 16 |
| 1. | Bewertungsgrundlagen..... | 16 |
| 2. | Bewertungsentscheidung | 16 |
| C. | Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... | 17 |
| 1. | Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens | 18 |
| 2. | Ablauf der mündlichen Anhörung | 21 |
| 3. | Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen | 22 |
| 4. | Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung | 22 |
| 5. | Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens | 23 |
| 5.1 | Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG | 23 |
| 5.2 | Stellungnahme der Novartis GmbH | 67 |
| 5.3 | Stellungnahme des vfa | 74 |
| 5.4 | Stellungnahme der IFG GmbH, Dr. Beck..... | 82 |
| 5.5 | Stellungnahme Professor Kroegel..... | 86 |
| D. | Anlagen | 95 |
| 1. | Wortprotokoll der mündlichen Anhörung..... | 95 |

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Abs. 1 Satz 4 und 5 SGB V ist bei Arzneimitteln, die pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit Festbetragsarzneimitteln sind, der medizinische Zusatznutzen nach Satz 3 Nr. 3 (medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie) als therapeutische Verbesserung entsprechend § 35 Abs. 1b Satz 1 bis 5 SGB V nachzuweisen. Sofern für ein Arzneimittel keine therapeutische Verbesserung festgestellt wurde, ist es in dem Beschluss nach § 35a Abs. 3 SGB V in die entsprechende Festbetragsgruppe einzuordnen.

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

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Abs. 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

Nach § 35a Abs. 5 SGB V kann ein pharmazeutischer Unternehmer für ein Arzneimittel, für das ein Beschluss nach § 35a Absatz 3 SGB V vorliegt, eine erneute Nutzenbewertung beantragen, wenn er die Erforderlichkeit wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nachweist. Der Gemeinsame Bundesausschuss entscheidet über diesen Antrag innerhalb von 8 Wochen. Die erneute Nutzenbewertung beginnt frühestens ein Jahr nach Veröffentlichung des Beschlusses nach Absatz 3.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Die Wirkstoffkombination Fluticasonfuroat/Vilanterol (FF/VI) ist gemäß Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 20. März 2014 pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit den in der Festbetragsgruppe „Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1“ in Stufe 3 eingruppierten weiteren Wirkstoffkombinationen und aufgrund des fehlenden Nachweises eines Zusatznutzens im Sinne einer therapeutischen Verbesserung in diese Festbetragsgruppe eingruppiert worden. Das gemeinsame Anwendungsgebiet in dieser Festbetragsgruppe ist „Asthma bronchiale“.

Mit Schreiben vom 21. November 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gestellt. Ausgehend von den im § 35a Abs. 5 SGB V festgelegten Voraussetzungen zur Möglichkeit der erneuten Nutzenbewertung hat der G-BA am 18. Januar 2018 beschlossen, dem Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung stattzugeben, da die vorgelegten Daten gegenüber dem Zeitpunkt der Beschlussfassung vom 20. März 2014 über die Nutzenbewertung und die Einordnung in die Festbetragsgruppe neue wissenschaftliche Erkenntnisse darstellen. Der pharmazeutische Unternehmer wurde gemäß 5. Kapitel § 14 Abs. 2 Satz 2 Verfahrensordnung (VerfO) aufgefordert, die für die Nutzenbewertung erforderlichen Nachweise nach Maßgabe des § 35a Abs. 1 Satz 4 SGB V und unter Berücksichtigung der Vorgaben der AM-NutzenV sowie des 5. Kapitel 1. Abschnitt VerfO zu

übermitteln. Er hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 4 VerfO zum 15. Februar 2018 das abschließende Dossier nach Anlage VI zum 5. Kapitel beim G-BA eingereicht.

Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 8 VerfO ist der medizinische Zusatznutzen von Fluticasonfuroat/Vilanterol als therapeutische Verbesserung gemäß § 35 Abs. 1b SGB V im gemeinsamen Anwendungsgebiet „Asthma bronchiale“ gegenüber den Wirkstoffen der Festbetragsgruppe nachzuweisen.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt. Der Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wurde am 15. Mai 2018 auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Zu im schriftlichen Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten wurde ein Amendment erstellt.

Aus dem Stellungnahmeverfahren haben sich hinsichtlich der zur Stellungnahme gestellten Bewertung, dass ein Zusatznutzen im Sinne einer therapeutischen Verbesserung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 4 SGB V durch die vorgelegten Unterlagen nicht belegt werden konnte, keine Änderungen ergeben.

2.1 Nachweis einer therapeutischen Verbesserung

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet der Wirkstoffkombination Fluticasonfuroat/Vilanterol (Relvar Ellipta®) gemäß Fachinformation

Asthma

Relvar Ellipta ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, bei denen ein Kombinationspräparat (langwirksamer Beta2-Agonist und inhalatives Kortikosteroid) angezeigt ist:

- Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und einer Bedarfsmedikation mit inhalativen kurzwirksamen Beta2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind.

Seit dem 5. März 2018 liegt eine Zulassung für folgende Anwendungsgebietserweiterung vor:

- Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden sowie langwirksamen Beta2-Agonisten bereits ausreichend eingestellt sind.

Das gemeinsame Anwendungsgebiet der betreffenden Festbetragsgruppe ist die Behandlung von Asthma bronchiale. Das Anwendungsgebiet COPD wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

2.1.2 Nutzenbewertung zum Nachweis einer therapeutischen Verbesserung

Auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Unterlagen sowie nach Würdigung der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen stellt der G-BA fest, dass der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens als therapeutische Verbesserung entsprechend § 35 Absatz 1b Satz 1 bis 5 SGB V gemäß § 35a Absatz 1 Satz 4, Absatz 3 i.V.m. Absatz 4 Satz 1 SGB V nicht erbracht ist.

Begründung:

Gemäß § 35 Abs. 1b SGB V liegt eine therapeutische Verbesserung vor, wenn ein Arzneimittel einen therapielevanten höheren Nutzen als andere Arzneimittel dieser Wirkstoffgruppe hat und deshalb als zweckmäßige Therapie regelmäßig oder auch für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe vorzuziehen ist. Der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung erfolgt auf Grund der Fachinformation und durch Bewertung von klinischen Studien nach methodischen Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, soweit diese Studien allgemein verfügbar sind oder gemacht werden und ihre Methodik internationalen Standards entspricht. Vorrangig sind klinische Studien, insbesondere direkte Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoffgruppe mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, zu berücksichtigen.

Gemäß 4. Kap. § 27 Abs. 4 Verfo soll die therapeutische Verbesserung in randomisierten, verblindeten und kontrollierten direkten Vergleichsstudien, deren Methodik internationalen Standards entspricht, nachgewiesen sein und ein therapeutisch bedeutsames Ausmaß aufweisen. Sie sollen an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sein, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind. Sie sollen gegenüber Standardmitteln der Vergleichsgruppe durchgeführt werden, um die mögliche Überlegenheit der therapeutischen Verbesserung mit ausreichender Sicherheit prüfen zu können.

In begründeten Fällen können andere hinreichend aussage- und beweiskräftige Studien herangezogen werden.

Der G-BA hat die Aussage- und Beweiskraft der einzelnen Studien zu bewerten, nachdem er ihr Design, ihre Ziele und ihre Vergleichbarkeit überprüft und qualifiziert hat (vgl. BSG, Urt. v. 1.3.2011 – B 1 KR 7/10 R, Rn. 68).

Zum Nachweis einer therapeutischen Verbesserung im gemeinsamen Anwendungsgebiet „Asthma bronchiale“ gegenüber den Wirkstoffen der Festbetragsgruppe hat der pharmazeutische Unternehmer folgende vier Studien vorgelegt:

Studie HZA115150 (SLS Asthma)

Bei der SLS Asthma handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase 3-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Fluticasonfuroat/Vilanterol (FF/VI) im Vergleich zur Standardtherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten (N=4233), die seit ≥ 4 Wochen eine Asthmaerhaltungstherapie mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) oder ICS/langwirksame Beta-Sympathomimetika (LABA) erhielten und symptomatisch waren, über einen Zeitraum von 12 Monaten untersucht wurde. Vor Randomisierung bestimmte der Prüfarzt, welche Asthmaerhaltungstherapie der Patient im weiteren Verlauf erhalten sollte (Pre-RAMOS-Verordnung). Die Pre-RAMOS-Verordnung war Stratifizierungsmerkmal für die Randomisierung und bestand entweder in einer ICS-Monotherapie oder in einer ICS/LABA-Kombinationstherapie. Die Therapie in der Kontrollgruppe basierte auf dieser vom Prüfarzt vor Randomisierung vorgesehenen Asthmaerhaltungstherapie. Fixkombinationen mit Fluticasonpropionat/Salmeterol (FP/SALM) wurden am häufigsten als ICS-LABA-Kombination verordnet, gefolgt von den Fixkombinationen Budesonid/Formoterol (BUD/FOR) und Beclometason/Formoterol (BEC/FOR). In der Interventionsgruppe wurde FF/VI 100 µg/25 µg oder FF/VI 200µg/25 µg einmal täglich eingesetzt; die Wahl der ICS-Dosis in der Interventionsgruppe basierte ebenfalls auf der Pre-RAMOS-Verordnung.

Therapieanpassungen (Dosisänderungen, Wechsel des Präparates oder Änderung der Therapiekategorie [durch Hinzufügen oder Wegnahme einer Komponente]) waren während der

Studie in beiden Studienarmen zulässig. Der Wechsel von FF/VI zu einem anderen ICS/LABA in der Interventionsgruppe war ebenso wie der Wechsel von einem ICS/LABA zu einem anderen ICS/LABA in der Kontrollgruppe erlaubt, während in der Kontrollgruppe ein Wechsel von ICS/LABA zu FF/VI nicht erlaubt war und einen Studienabbruch nach sich zog. Als Bedarfsnotfallmedikation konnte in beiden Behandlungsarmen SABA (kurzwirksame Beta-Sympathomimetika) verwendet werden. Weiterhin konnten als Begleitmedikation alle Medikamente gegen Asthma und andere Erkrankungen, die bei Asthma nicht kontraindiziert sind, eingesetzt werden. Systemische Kortikosteroide waren für andere Erkrankungen erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie war die Asthma-Symptomatik gemessen als Anteil Patientinnen / Patienten mit einem ACT-Wert ≥ 20 oder einer Verbesserung des ACT um ≥ 3 Punkte nach 24 Wochen. Neben dem ACT wurden unter anderem schwere Asthmaexazerbationen, Hospitalisierungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit dem AQLQ, der Gesundheitszustand gemessen mit dem EQ-5D und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als weitere Endpunkte definiert, die bis zum Studienende nach 52 Wochen erhoben wurden. Die Studie wurde in England in 72 Zentren (Hausarztpraxen) durchgeführt.

Ausgehend von dem Anwendungsgebiet von FF/VI ist für die vorliegende Bewertung nur die Subpopulation der Patientinnen / Patienten der Studie SLS Asthma relevant, deren Pre-RAMOS-Verordnung in einer ICS/LABA-Kombination bestand. Diese Subpopulation entspricht im Wesentlichen dem Randomisierungsstratum ICS/LABA, wobei ein geringer Anteil an Patientinnen / Patienten (1,8 % der Gesamtpopulation) aufgrund von Stratifizierungsfehlern nicht entsprechend ihrer Pre-RAMOS-Verordnung (ICS oder ICS/LABA) stratifiziert wurde. Die bewertungsrelevante Subpopulation umfasst 1359 Patientinnen / Patienten der FF/VI-Gruppe und 1357 Patientinnen / Patienten der Kontrollgruppe.

Studie HZA 116492 (Fregate)

Die Studie Fregate ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase 3b-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von FF/VI im Vergleich zu bestehenden ICS/LABA Fixkombinationen FP/SALM und BUD/FOR über 6 Monate untersucht wurde. Die Festlegung der Kontrollmedikation erfolgte unverblindet nach Randomisierung durch den Prüfarzt. Die Studienpopulation (N=423) bestand aus Patientinnen und Patienten mit unzureichend unter ICS-Monotherapie kontrolliertem Asthma (ACT < 20) und geplanter ICS/LABA-Erhaltungstherapie.

Primäres Ziel der Studie war der Nachweis der Nichtunterlegenheit von FF/VI gegenüber der Kontrollmedikation basierend auf der Veränderung des ACT-Gesamtscores von Baseline zu Woche 12. Bei Nachweis der Nichtunterlegenheit wurde auf Überlegenheit getestet. Weitere Endpunkte der Studie waren u.a. die Asthma-Symptomatik gemessen als ACT nach 24 Wochen sowie die Lebensqualität anhand des AQLQ, schwere Asthmaexazerbationen, der Gesundheitszustand anhand des EQ-5D und schwere unerwünschte Ereignisse.

Während des Studienverlaufes waren patientenindividuelle Dosiserhöhungen der Erhaltungstherapie in der Interventions- und der Kontrollgruppe nach Ermessen des Arztes möglich. Ein Wechsel zu einem anderen Produkt führte zum Studienausschluss. Erlaubt waren alle Begleitmedikationen, die keine Kontraindikation bei Asthma aufweisen. Eine Ausnahme bilden die monoklonalen Antikörper Omalizumab und Mepolizumab, die nicht eingesetzt werden durften. Als Notfallmedikation wurden SABA-Inhalatoren eingesetzt. Systemische Kortikosteroide waren zur Behandlung schwerer Asthmaexazerbationen erlaubt.

Die Studie wurde in Frankreich und Deutschland durchgeführt.

Studie HZA 201378

Die Studie 201378 ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, dreiarmlige, doppelblinde, doppel-dummy Phase 3-Studie bei erwachsenen und jugendlichen Patientinnen und Patienten (N=1522) mit persistierenden Asthma, die bereits ausreichend mit ICS und LABA zweimal täglich eingestellt sind. Die Studie untersucht die 24-wöchige Behandlung mit FF/VI 100/25 µg einmal täglich im Vergleich FP/ SALM 250/50 µg zweimal täglich und FP 250 µg zweimal täglich.

Ziel der Studie war der Nachweis der Nichtunterlegenheit von FF/VI gegenüber FP/SALM basierend auf dem primären Endpunkt Veränderung zu Baseline im Abend-FEV1 zu Woche 24. Weitere Endpunkte der Studie waren unter anderem schwere Exazerbationen, Asthma-Symptomatik anhand des ACT, Lebensqualität anhand des AQLQ und unerwünschte Ereignisse. Therapieanpassungen waren laut Studienprotokoll nicht erlaubt. Als Notfallmedikation konnten die Patientinnen / Patienten das für die Studie zur Verfügung gestellte Albuterol/Salbutamol einsetzen.

Die Studie wurde in Russland, USA, Argentinien, Deutschland, Mexiko, Rumänien, Tschechische Republik, Chile, Spanien, Niederlande, Brasilien und Korea durchgeführt.

Von den drei Studienarmen sind ausschließlich FF/VI (n=507) und FP/SALM (n=508) für die Bewertung relevant. Im dritten Studienarm wurde die ICS-Monotherapie untersucht; der Vergleich von FF/VI mit der ICS-Monotherapie ist für die vorliegende Fragestellung nicht relevant.

Studie HZA 113091

Bei der HZA113091 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, doppel-dummy Phase 3-Studie (N=806) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von FF/VI 100/25 µg einmal täglich gegenüber FP/ SALM 250/50 µg zweimal täglich über 24 Wochen. Die Studienpopulation bestand aus Patientinnen und Patienten \geq 12 Jahren mit persistierenden Bronchialasthma und unzureichender Lungenfunktion unter Therapie mit mittleren ICS-Dosen (als ICS-Mono- oder Kombinationstherapie).

Ziel der Studie war der Nachweis der Überlegenheit von FF/VI gegenüber FP/SALM basierend auf FEV1 nach 24 Wochen. Therapieanpassungen waren nicht vorgesehen. Als Notfallmedikation wurde den Patientinnen und Patienten Salbutamol/Albuterol zur Verfügung gestellt. Die Studie wurde in den USA, Argentinien, Chile, Niederlande, Philippinen und Südkorea durchgeführt.

In der Nutzenbewertung durch den G-BA werden als patientenrelevante Endpunkte Todesfälle jeglicher Ursache, in der Kategorie Morbidität schwere Asthma-Exazerbationen, der Asthma-Control-Test (ACT) und EQ-5D-VAS sowie zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der AQLQ herangezogen. Beim AQLQ gelangt der G-BA nach Auswertung des Stellungnahmeverfahrens in Anbetracht der methodischen Diskussion über die Bemessung der klinischen Relevanz anhand einer Responderschwelle von 0,5 zu dem Ergebnis, die Responderschwelle von 0,5 unter Berücksichtigung ihrer Etablierung und im vorliegenden Fall auch Präspezifizierung trotz aller dargelegten methodischen Einschränkungen in der Ergebnisbewertung zu diskutieren.

Sicherheitsendpunkte waren (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen, (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, Pneumonie und Hospitalisierungen. Abweichend von der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers wird der Endpunkt Notfallmedikation als nicht bewertungsrelevant eingestuft. Der Nachweis der Validität des

Endpunktes Notfallmedikation in der vorliegenden Operationalisierung als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt (z.B. Atemnot, Engegefühl) liegt nicht vor.

Für den Endpunkt Todesfälle jeglicher Ursache und den wichtigen Outcome-Parametern wie schweren Asthmaexazerbationen und Hospitalisierungen zeigten sich in keiner der vorgelegten Studien Unterschiede für einen therapierelevant höheren Nutzen von FF/VI.

Für die anderen in der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Endpunkte haben unverblindete, also offene Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotential und sind in ihrer Aussagekraft für die Bewertung einer therapeutischen Verbesserung in dieser Fragestellung stark eingeschränkt.

Hinsichtlich des Vergleiches der Wirkstoffkombination FF/VI gegenüber anderen ICS/LABA-Kombinationen aus der betreffenden Festbetragsgruppe konnten in den verblindeten Studien HZA 201378 und HZA 113091 sowie der offenen FREGATE hinsichtlich Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen keine relevanten Unterschiede nachgewiesen werden.

Ausschließlich die Daten der offenen Studie SLS Asthma zeigen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von FF/VI im Morbiditätsendpunkt Asthma-Symptomatik anhand des ACT:

Tabelle 1: ACT-Responderanalysen zu Woche 52; ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA der SLS-Asthma

| Population/Subgruppe Responderkriterium | Anteil der Patienten, n (%) | | Relatives Risiko ¹⁾ (95% KI), p-Wert |
|--|-----------------------------|-----------|--|
| | FF/VI | Kontrolle | |
| Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA - Gesamt | | | |
| Anzahl an Patienten | 1359 | 1357 | |
| ACT-Verbesserung um ≥ 3 Punkte | 608 (45) | 473 (35) | 0,78 (0,71; 0,86); p<0,001 |
| ACT-Score ≥ 20 Punkte | 661 (49) | 491 (36) | 0,74 (0,68; 0,81); p<0,001 |
| ACT-Verbesserung um ≥ 3 Punkte oder Score ≥ 20 Punkte | 818 (60) | 684 (50) | 0,84 (0,78; 0,90); p<0,001 |
| Teilpopulation: Patienten mit ICS-Monotherapie als Erhaltungstherapie vor Studienbeginn | | | |
| Anzahl an Patienten | 143 | 156 | |
| ACT-Verbesserung um ≥ 3 Punkte | 79 (55) | 85 (54) | 0,99 (0,80; 1,21); p=0,988 |
| ACT-Score ≥ 20 Punkte | 60 (42) | 59 (38) | 0,90 (0,68; 1,19); p=0,541 |
| ACT-Verbesserung um ≥ 3 Punkte oder Score ≥ 20 Punkte | 82 (57) | 93 (60) | 1,04 (0,86; 1,26); p=0,779 |

¹⁾ Nicht adjustiertes inverses Relatives Risiko, p-Wert basierend auf Pearsons Chi-Quadrat-Test mit Yates Korrektur.

In der für die übliche Behandlungssituation repräsentativen und relevanten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ICS-Monotherapie als Erhaltungstherapie vor Studienbeginn ergab sich beim ACT kein signifikanter Unterschied.

Basierend auf dem EQ-5D-VAS ergab sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesundheitszustand, der Effekt liegt jedoch unterhalb der klinischen Relevanzschwelle von

0,2 (gemessen anhand Hedges´g)¹. Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten führen zu keinem anderen Ergebnis.

Darüber hinaus zeigen sich in der SLS Asthma statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile beim Endpunkt Lebensqualität anhand des AQLQ. In den Responderanalysen unter Zugrundlegung einer MID von 0,5 zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von FF/VI. In Anbetracht der methodischen Diskussionen wird vorausgesetzt, dass die Relevanzschwelle als derzeit etabliertes Maß zugrunde zu legen ist.

Die Differenz zwischen den Responderraten im FF/VI- und Vergleichsarm betrug jedoch nur 10 % (50 versus 40 %).

In der für die übliche Behandlungssituation repräsentativen und relevanten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ICS-Monotherapie als Erhaltungstherapie vor Studienbeginn zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Stellungnahmeverfahren für die bewertungsrelevante Subpopulation der Studie SLS-Asthma Daten zum Vergleich der Mittelwertsdifferenzen in der Veränderung im AQLQ(S) zwischen den Gruppen nachgereicht.

Von 90 % der Patientinnen und Patienten mit einer Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA lagen Angaben zum AQLQ(S) nach 52 Wochen vor. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt in der Veränderung im Gesamtscore und den Domänen des AQLQ(S) zugunsten FF/VI. Basierend auf Hedges´g wird die Größe des Effektes im Gesamtscore als klinisch relevant bewertet (Hedges´g 0,29 [95% KI 0,21; 0,37]). Für die einzelnen Domänen liegen die Effekte gemessen am Konfidenzintervall des Hedges´g allerdings nicht oberhalb der Relevanzgrenze von 0,2.

Beim Vergleich der Mittelwertsdifferenzen liegt die Größe des Effektschätzers im Gesamtwert bei nur 0,29, was allgemein einem kleinen Effekt entspricht¹.

Unabhängig davon wird das Verzerrungspotential bei den AQLQ-Ergebnissen aufgrund des offenen, unverblindeten Studiendesigns als hoch bewertet.

Tabelle 2: Veränderung im AQLQ(S) nach 52 Wochen – ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA der SLS Asthma

| AQLQ(S) | FF/VI (N=1359) | Kontrolle (N=1357) | MWD ¹⁾ [95%-KI]; p-Wert Hedges´g [95%-KI] |
|--|-------------------|-----------------------|---|
| Rücklauf der Fragebögen zu Woche 52, n (%) | 1226 (90) | 1234 (91) | |
| Gesamtwert | | | |
| Baseline MW (SD) | 4,86 (1,22) | 4,85 (1,24) | |
| Veränderung zu Baseline LS Mean (SE) | 0,72 (0,03) | 0,43 (0,03) | 0,29 [0,22; 0,37]; < 0,001 0,29 [0,21; 0,37] |
| Domäne Einfluss von Umweltreizen | | | |
| Baseline MW (SD) | 4,63 (1,47) | 4,62 (1,44) | |
| Mittlere Veränderung zu Baseline LS Mean (SE) | 0,81 (0,03) | 0,50 (0,03) | 0,30 [0,21; 0,39]; < 0,001 0,26 [0,18; 0,34] |
| Domäne Asthmasymptomatik | | | |

¹ Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates

| AQLQ(S) | FF/VI (N=1359) | Kontrolle (N=1357) | MWD ¹⁾ [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI] |
|--|-------------------|-----------------------|--|
| Baseline MW (SD) | 4,72 (1,29) | 4,67 (1,34) | |
| Mittlere Veränderung zu Baseline LS Mean (SE) | 0,79 (0,03) | 0,47 (0,03) | 0,31 [0,23; 0,40]; < 0,001 0,27 [0,20; 0,35] |
| Domäne Einschränkung der Aktivität | | | |
| Baseline MW (SD) | 5,17 (1,25) | 5,17 (1,27) | |
| Mittlere Veränderung zu Baseline LS Mean (SE) | 0,60 (0,03) | 0,35 (0,03) | 0,25 [0,17; 0,33]; < 0,001 0,25 [0,17; 0,33] |
| Domäne Gefühle des Patienten | | | |
| Baseline MW (SD) | 4,73 (1,54) | 4,76 (1,56) | |
| Mittlere Veränderung zu Baseline LS Mean (SE) | 0,84 (0,04) | 0,51 (0,04) | 0,33 [0,23; 0,43]; < 0,001 0,26 [0,18; 0,34] |

¹⁾ LS Mean Difference basierend auf einem ANCOVA-Modell mit den Kovariablen randomisierte Behandlung, Baseline-ACT-Gesamtscore, Geschlecht, Alter und Baseline-AQLQ.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of Covariance; AQLQ(S): Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire; FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Tabelle 3: Responderanalyse: AQLQ(S)-Verbesserung um 0,5 Punkte zu Woche 52; ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA der SLS Asthma

| Population/Subgruppe | FF/VI | Kontrolle | Relatives Risiko ¹⁾ (95% KI) p-Wert |
|---|----------|-----------|---|
| Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA - Gesamt | | | |
| Anzahl an Patienten | 1359 | 1357 | |
| Anteil der Responder, n (%) ²⁾ | 682 (50) | 542 (40) | 0,80 (0,73; 0,87), p<0,001 |
| Teilpopulation: Patienten mit ICS-Monotherapie als Erhaltungstherapie vor Studienbeginn | | | |
| Anzahl an Patienten | 143 | 156 | |
| Anteil der Responder, n (%) ²⁾ | 81 (57) | 89 (57) | 1,01 (0,83; 1,23), p= 0,964 |

¹⁾ Nicht adjustiertes inverses Relatives Risiko; p-Wert basiert auf dem Pearsons Chi-Quadrat-Test mit Yates Korrektur.

²⁾ Patienten mit fehlenden Daten wurden als Non-Responder gewertet

Beim Endpunkt Lebensqualität zeigte auch die Studie HZA 113091 statistisch signifikante Unterschiede in den Responderanalysen. Die Differenz zwischen den Responderaten im FF/VI- und Vergleichsarm betrug jedoch für den AQLQ unter Zugrundelegung einer MID von 0,5 nur 7 % (39 versus 32 %).

Tabelle 4: AQLQ(12+)-Responseranalyse nach 24 Wochen, HZA 113091, ITT-Population

| AQLQ(12+) Gesamtscore | FF/VI N=403 | Kontrolle N=403 | Relatives Risiko (95% KI) p-Wert ¹⁾ |
|--|----------------|--------------------|---|
| Rücklauf zu Woche 24 | 342 (85) | 335 (83) | |
| Baselinewert, MW (SD) | 5,4 (1,1) | 5,4 (1,1) | |
| Verbesserung um $\geq 0,5$ Punkte, n (%) ²⁾ | 157 (39) | 128 (32) | 0,82 (0,68; 0,98), p=0,039 |

¹⁾ p-Wert basierend auf Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur

²⁾ Patienten mit fehlenden Daten wurden als Non-Responder gewertet

Abkürzungen: AQLQ(12+): Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire (ab 12 Jahre); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall

Keine relevanten Unterschiede zeigten sich hingegen in den Mittelwertsdifferenzen in der Veränderung im AQLQ (vgl. Amendment Abschnitt 4.2.2).

Hinsichtlich der Aussagesicherheit der Ergebnisse der SLS Asthma ist festzustellen, dass diese durch das offene Studiendesign stark eingeschränkt wird. Die unverblindete Behandlung und unverblindete Endpunkterhebung führt bei nahezu allen Endpunkten zu einem hohen Verzerrungspotential. Die in der Studie bei den Endpunkten Asthma-Symptomatik anhand des ACT sowie Lebensqualität anhand des AQLQ gezeigten Vorteile für FF/VI sind daher vor dem Hintergrund, dass die Endpunkte auf Basis von Einschätzungen durch die Patientinnen und Patienten subjektive Komponenten beinhalten, im besonderen Maße hinsichtlich ihrer Aussagekraft kritisch zu bewerten. In keiner der anderen Studien zeigten sich Vorteile in der Asthma-Symptomatik anhand des ACT oder in der Lebensqualität im Vergleich der Mittelwertsdifferenzen in der Veränderung im AQLQ.

Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass in die SLS Asthma nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die symptomatisch waren. Einbezogen waren sowohl Patientinnen / Patienten mit kontrolliertem als auch mit nicht ausreichend kontrolliertem Asthma. 25% der Patientinnen / Patienten hatten basierend auf dem ACT von ≥ 20 eine ausreichende Asthmakontrolle zu Baseline.

Vor dem Hintergrund der Anwendungsgebietserweiterung von Relvar Ellipta, welche sich auf Patientinnen und Patienten bezieht, die mit inhalativen Kortikosteroiden sowie langwirksamen Beta2-Agonisten bereits ausreichend eingestellt sind, deckt sich die Studienpopulation insofern nur zum Teil mit diesem Anwendungsgebiet. Die Teilpopulation der Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA, die vor Studienbeginn nur mit einer ICS-Monotherapie behandelt wurde, dann eine Therapieeskalation erhalten hat und somit dem ersten Teil des Anwendungsgebietes von Relvar Ellipta entspricht, betrug nur etwa 11 %. In dieser Teilpopulation zeigten sich beim ACT keine Unterschiede.

Soweit im Stellungnahmeverfahren eingebracht wurde, dass die einmal tägliche Gabe von FF/VI einen therapeutischen Vorteil darstelle, so wurde im Rahmen der mündlichen Anhörung von den Stellungnehmern auch ausgeführt, dass es sich um eine individuelle Therapieentscheidung handele und Arzneimittel zur zweimal täglichen Gabe ebenfalls einen festen Stellenwert in der Asthma-Behandlung hätten. Es ergibt sich auch insoweit kein Alleinstellungsmerkmal für FF/VI.

Zusammenfassend wurden bei den wichtigen Morbiditätsendpunkten Exazerbationen und Hospitalisierung keine Vorteile nachgewiesen. Für den Endpunkt Asthma-Symptomatik wurde anhand des ACT in ausschließlich einer der vier Studien, welche zusätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung aufweist, ein statistisch signifikanter Vorteil nachgewiesen. Beim Endpunkt Lebensqualität (AQLQ) weisen die Ergebnisse unabhängig von der klinischen Relevanz kein therapeutisch bedeutsames Ausmaß auf. Das hohe Verzerrungspotenzial der SLS Asthma ist auch bei diesem Endpunkt zu berücksichtigen. Vorteile in den Mittelwertsdifferenzen über der klinischen

Relevanzschwelle zeigten sich ausschließlich in der SLS Asthma. Qualitativ kann anhand des vorgelegten Studienmaterials nicht abgeleitet werden, dass die Vorteile ein therapeutisch relevantes Ausmaß beispielsweise bei der Abschwächung schwerwiegender Symptome zeigen.

In der Gesamtbetrachtung aller Studienergebnisse liegt gemäß § 35 Abs. 1b SGB V keine therapeutische Verbesserung vor, da nicht belegt wurde, dass die Kombination FF/VI einen therapierelevanten höheren Nutzen als andere Arzneimittel dieser Wirkstoffgruppe hat und deshalb als zweckmäßige Therapie regelmäßig oder auch für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe vorzuziehen ist.

Die Schlussfolgerung, dass alle anderen Wirkstoffe der Festbetragsgruppe im Vergleich zu FF/VI generell oder bezogen auf bestimmte Patientenpopulationen als unzweckmäßig einzustufen sind, kann aus dem vorliegenden Studienmaterial nicht gezogen werden.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Datum vom 24. Juli 2017 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. September 2017 über die Fragestellungen aus der Beratungsanforderung beraten. Das Beratungsgespräch fand am 15. September 2017 statt.

Mit Schreiben vom 21. November 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gestellt, dem der G-BA mit Beschluss vom 18. Januar 2018 stattgegeben hat.

Am 14. Februar 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 4 VerFO fristgerecht ein Dossier zur erneuten Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Fluticasonfuroat / Vilanterol beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt. Zur Vorbereitung der Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Mai 2018 über die Nutzenbewertung beraten. Die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 VerFO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen. Der Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wurde am 15. Mai 2018 auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 25. Juni 2018 statt.

Vom G-BA wurde eine ergänzende Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten durchgeführt und ein Amendment zur Studienbewertung erstellt.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. Juli 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. August 2018 die Nicht-Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|-------------------------------|---|
| AG § 35a | 17. April 2018 | Beratung über die Nutzenbewertung |
| AG § 35a | 2. Mai 2018 | Beratung über die Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 8. Mai 2018 | Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Nicht-Änderung der AM-RL in den Anlagen IX und XII |
| AG § 35a | 19. Juni 2018 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 25. Juni 2018 | Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung der Geschäftsstelle mit der ergänzenden Bewertung von Unterlagen |
| AG § 35a | 4. Juli 2018 17. Juli 2018 | Beratung über die Nutzenbewertung und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 24. Juli 2018 | abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 2. August 2018 | Beschlussfassung |

Berlin, den 2. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Nicht-Änderung der über eine Nicht-Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1, in Stufe 3 Fluticasonfuroat / Vilanterol

Vom 2. August 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. August 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Juni 2018 (BAnz AT 08.08.2018 B3), nicht zu ändern:

- I. Aufgrund der Bewertung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse stellt der G-BA fest, dass der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens als therapeutische Verbesserung entsprechend § 35 Absatz 1b Satz 1 bis 5 SGB V gemäß § 35a Absatz 1 Satz 4, Absatz 3 i. V. m. Absatz 4 Satz 1 SGB V nicht erbracht ist.
- II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. August 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Nicht-Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika,
Gruppe 1, in Stufe 3
Fluticasonfuroat/Vilanterol**

Vom 2. August 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. August 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Juni 2018 (BAnz AT 08.08.2018 B3), nicht zu ändern:

I.

Aufgrund der Bewertung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse stellt der G-BA fest, dass der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens als therapeutische Verbesserung entsprechend § 35 Absatz 1b Satz 1 bis 5 SGB V gemäß § 35a Absatz 1 Satz 4, Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V nicht erbracht ist.

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. August 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Februar 2018 ein Dossier zur erneuten Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Fluticasonfuroat / Vilanterol eingereicht. Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt.

Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 29. Juni 2018 ein Amendment zur Studienbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Nachweis einer therapeutischen Verbesserung"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fluticasonfuroat/Vilanterol-Trifenat (erneute Nutzenbewertung §14) - Gemeinsamer Bundesausschuss
Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fluticasonfuroat/Vilanterol-Trifenat \(erneute Nutzenbewertung §14\)](#)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fluticasonfuroat/Vilanterol-Trifenat (erneute Nutzenbewertung §14)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Fluticasonfuroat/Vilanterol-Trifenat
- **Handelsname:** Relvar Ellipta
- **Therapeutisches Gebiet:** Asthma bronchiale (Krankheiten des Atmungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.02.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.05.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.06.2018
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Erneute Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO

Die Kombination Fluticason furoat / Vilanterol-Trifenat wurde aufgrund pharmakologisch-therapeutischer Vergleichbarkeit in die Festbetragsgruppe „Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1“ in Stufe 3, Beschluss vom 20. März 2014, eingruppiert.

Bei Arzneimitteln, die pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit Festbetragsarzneimitteln sind, ist der medizinische Zusatznutzen als therapeutische Verbesserung entsprechend § 35 Abs. 1b Satz 1 bis 5 SGB V nachzuweisen (vgl. § 35a Abs. 1 Satz 4 SGB V).

Dazu ist ein Dossier für mit Festbetragsarzneimitteln pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Arzneimittel nach 5. Kapitel Anlage VI VerfO einzureichen.

Dossier

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fluticasonfuroat/Vilanterol-Trifenatat (erneute Nutzenbewertung §14) - Gemeinsame Entscheidung
Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-02-15-D-344)

- [Dossier \(4,4 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2309/2018-02-15_Dossier_Fluticasonfuroat-Vilanterol-Trifenatat-D-344.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Fluticasonfuroat/ Vilanterol (Relvar Ellipta®)

Relvar Ellipta ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, bei denen ein Kombinationspräparat (langwirksamer Beta2-Agonist und inhalatives Kortikosteroid) angezeigt ist:

- Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und einer Bedarfsmedikation mit inhalativen kurzwirksamen Beta2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind.
- Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta2-Agonisten bereits ausreichend eingestellt sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist nicht zu bestimmen, da Fluticasonfuroat/ Vilanterol der Festbetragsgruppe „Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1, in Stufe 3“ mit dem gemeinsamen Anwendungsgebiet „Asthma bronchiale“ zugeordnet und der medizinische Zusatznutzen von Fluticasonfuroat/Vilanterol gegenüber den Wirkstoffen der Festbetragsgruppe nachzuweisen ist.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.05.2018 veröffentlicht:

- [Beschluss Einleitung Stellungnahmeverfahren \(29,5 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2310/2018-02-15-BE_EinISNVerf_Fluticasonfuroat-Vilanterol-Trifenatat-D-344.pdf)

- [Tragende Gründe Einleitung Stellungnahmeverfahren \(2,4 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2311/2018-02-15-TrG_EinISNVerf_Fluticasonfuroat-Vilanterol-Trifenatat-D-344.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.06.2018
- Mündliche Anhörung: 25.06.2018

Bitte melden Sie sich bis zum 18.06.2018 [per E-Mail](#)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/345/>

15.05.2018

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fluticasonfuroat/Vilanterol-Trifenat (erneute Nutzenbewertung §14) - Gemeinsame Bundesausschuss
Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.06.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Fluticasonfuroat%2FVilanterol-Trifenat%20-%202018-02-15-D-344>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Fluticasonfuroat/Vilanterol-Trifenat - 2018-02-15-D-344*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 25.06.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 18.06.2018 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang August 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.01.2014 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/97/)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/97/>)

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 25.06.2018 um 15:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Fluticasonfuroat / Vilanterol**

Stand: 21.06.2018

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**

- 2) **Nachweis einer therapeutischen Verbesserung gegenüber den Wirkstoffen der Festbetragsgruppe im gemeinsamen Anwendungsgebiet**

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation | Eingangsdatum |
|---|---------------|
| GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG | 05.06.2018 |
| Novartis Pharma GmbH | 04.06.2018 |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. | 05.06.2018 |
| IFG Institut für Gesundheitsförderung GmbH, Dr. Beck | 05.06.2018 |
| Prof. Kroegel, Uni Jena | 05.06.2018 |

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

| Organisation, Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG | | | | | | |
| Stegherr, Fr. | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Hennig, Hr. Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Welte, Hr. Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Fischer, Fr. | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Novartis Pharma GmbH | | | | | | |
| Holweg, Hr. Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Heyne, Hr. | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V | | | | | | |
| Rasch, Hr. Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Melchior, Fr. | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Prof. Kroegel, Uni Jena | | | | | | |
| Kroegel, Hr. Prof. Dr. | nein | ja | ja | nein | nein | nein |

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 05. Juni 2018 |
| Stellungnahme zu | Fluticasonfuroat/Vilanterol-Trifenatat (Relvar Ellipta) |
| Stellungnahme von | GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Fluticasonfuroat/Vilanterol (als Trifenatat) (FF/VI) (Handelsname: Relvar Ellipta) wurde 2014 in Deutschland eingeführt als einmal täglich zu verabreichende ICS/LABA (inhalatives Kortikosteroid / langwirksames Beta2-Sympathomimetikum) Fixkombination zur Behandlung von Asthma bronchiale und COPD; die Applikation erfolgt über den Ellipta Inhalator.</p> <p>FF/VI ist im gemeinsamen Anwendungsgebiet „Asthma bronchiale“ der entsprechenden Festbetragsgruppe für die regelmäßige Behandlung von Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angezeigt, bei denen ein Kombinationspräparat (langwirksamer Beta2-Agonist und inhalatives Kortikosteroid) angezeigt ist (¹GSK, 2018):</p> <ul style="list-style-type: none">- Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und einer Bedarfsmedikation mit inhalativen kurzwirksamen Beta2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind- Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden sowie langwirksamen Beta2-Agonisten ausreichend eingestellt sind <p>FF/VI wurde mit Beschluss vom 20. März 2014 der</p> | |

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Festbetragsgruppe „Kombinationen von Glukokortikoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika“, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V zugeordnet (²G-BA, 2014).</p> <p>Ziel der eingereichten Nutzenbewertung ist der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung von FF/VI gegenüber den anderen ICS/LABA-Kombinationen im gemeinsamen Anwendungsgebiet Asthma bronchiale der entsprechenden Festbetragsgruppe für die gesamte, dem Zulassungsgebiet von FF/VI entsprechende Patientenpopulation der Indikation Asthma und die damit verbundene Ausgruppierung aus der Festbetragsgruppe.</p> <p>Bereits vor der Zulassung von FF/VI war absehbar, dass entscheidende Produkteigenschaften nicht in einer „klassischen“ pivotalen Studie, d.h. mit doppelblindem und Double-Dummy Design, gezeigt werden können: Anders als die anderen verfügbaren ICS/LABA Kombinationen muss FF/VI nicht zweimal, sondern nur einmal täglich inhaliert werden, was auf eine erhöhte Adhärenz hinweisen kann. Eine erhöhte Adhärenz und ein möglichst leicht zu handhabendes Device (wie der eingesetzte Ellipta-Inhalator) sind gerade bei Asthma maßgeblich für den Therapieerfolg.</p> <p>Deshalb wurde noch vor Zulassung in enger Zusammenarbeit mit MHRA und NICE (³New, 2014) die Salford Lung Studie (SLS)</p> | |

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Asthma aufgesetzt, die möglichst nahe den Versorgungsalltag abbilden und somit eine maximale externe Validität erbringen sollte, indem der Einfluss von alltäglichen Faktoren wie Therapietreue, Adhärenz oder Fehlerhäufigkeit im Umgang mit Inhalationsgeräten auf patientenrelevante Endpunkte wie Morbidität und Lebensqualität zum Tragen kommt.</p> <p>Hierzu wurde die SLS Asthma als offene, randomisierte, kontrollierte Studie mit maximaler patientenindividueller Therapieoptimierung und dem Einschluss von repräsentativen Patienten (n=4233) konzipiert.</p> <p>Natürlich hat eine derartige Studie ein höheres Verzerrungspotential hinsichtlich der internen Validität als klassische doppelblinde pivotale Studien. Dafür bietet sie eine deutlich höhere externe Validität und kann Unterschiede in therapielevanten Faktoren berücksichtigen, die in einer klassischen Studie durch das artifizielle Design verdeckt werden.</p> <p>Somit überrascht es nicht, dass die SLS Asthma für bestimmte patientenrelevante Endpunkte für FF/VI zu anderen Ergebnissen gelangt als die beiden klassischen pivotalen Studien und wie die zwar offene, aber unter anderem auch hinsichtlich der Vergleichsmedikation stärker eingeschränkte Fregate Studie.</p> <p>Schlussfolgernd sieht GSK deshalb die beiden pivotalen Studien wie auch die Fregate Studie als nicht geeignet an, um die Ergebnisse der SLS Asthma zu falsifizieren. Aufgrund von</p> | |

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>umfangreichen Maßnahmen wie Randomisierung und Verblindung des Statistik-Teams kann von wissenschaftlich validen Ergebnissen der SLS Asthma ausgegangen werden. Aus diesen Gründen ist GSK davon überzeugt, dass die statistisch signifikanten patientenrelevanten Vorteile, die in SLS Asthma hinsichtlich Morbidität (ACT) und Lebensqualität (AQLQ) für FF/VI gezeigt wurden, belastbar sind. Unter Würdigung des gesamten Evidenzkörpers liegt eine therapeutische Verbesserung von FF/VI gegenüber den anderen ICS/LABA Kombinationen vor.</p> <p>Im Folgenden nimmt GSK detailliert zu den vom G-BA adressierten Punkten Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none">- Eignung pragmatischer Studientypen wie der Salford Lung Studie (SLS) Asthma im Rahmen eines Festbetragsdossiers und Einordnung der Ergebnisse der SLS Asthma im Vergleich zur weiteren Evidenz- AQLQ: Verwendung der MID von 0,5 und Analyse zur mittleren AQLQ-Veränderung- Therapieanpassungen in der SLS Asthma- Studienabbrüche und Begleitmedikation in der SLS Asthma- Operationalisierung von Asthma Exazerbationen- Definition unerwünschte Ereignisse (UE) und schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) von besonderem | |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Interesse</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtrate der SUEs von besonderem Interesse - Schweregrad von UE und UE von besonderem Interesse - EQ-5D-VAS - Bibliografische Literaturrecherche | |
| <p><u>Eignung pragmatischer Studientypen wie der Salford Lung Studie (SLS) Asthma im Rahmen eines Festbetragsdossiers und Einordnung der Ergebnisse der SLS Asthma im Vergleich zur weiteren Evidenz</u></p> <p><u>Pragmatische Studientypen – Eignung und Besonderheiten</u></p> <p>Zunächst möchte GSK auf die Unterschiede zwischen verschiedenen Studientypen eingehen, da dies für die weiteren Ausführungen von hoher Relevanz ist.</p> <p>Sogenannte pragmatische klinische Studien, denen SLS Asthma zuzuordnen ist, gewinnen zunehmend an Relevanz für die Beurteilung der praktischen Versorgung von Patienten, weshalb diese den klassischen randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) gegenübergestellt werden sollen. Grundlegend weisen beide Studientypen Design-spezifische Stärken, aber auch Schwächen auf, was im Folgenden genauer aufgeführt wird.</p> | <p>Gemäß § 35 Abs. 1b SGB V liegt eine therapeutische Verbesserung vor, wenn ein Arzneimittel einen therapielevanten höheren Nutzen als andere Arzneimittel dieser Wirkstoffgruppe hat und deshalb als zweckmäßige Therapie regelmäßig oder auch für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe vorzuziehen ist.</p> <p>Gemäß 4. Kap. § 27 Abs. 4 VerfO soll die therapeutische Verbesserung in randomisierten, verblindeten und kontrollierten direkten Vergleichsstudien, deren Methodik internationalen Standards entspricht, nachgewiesen sein und ein therapeutisch bedeutsames Ausmaß aufweisen.</p> <p>In begründeten Fällen können andere hinreichend aussage- und beweiskräftige Studien herangezogen werden.</p> <p>Für den Endpunkt Todesfälle jeglicher Ursache und den wichtigen Outcome-Parametern wie schweren Asthmaexazerbationen und Hospitalisierungen zeigten sich in keiner der vorgelegten Studien Unterschiede für einen therapielevant höheren Nutzen von</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Während klassische randomisierte kontrollierte Studien darauf abzielen, einen grundsätzlichen Wirksamkeitsnachweis zu zeigen, sind pragmatische RCTs darauf ausgelegt, die Wirkung der untersuchten Therapie zu belegen.</p> <p>Klassische RCTs untersuchen die Wirksamkeit eines Medikaments in einer homogenen, „idealen“ Population unter streng kontrollierten Bedingungen, wohingegen pragmatische RCTs den Nutzen eines Medikaments für die Patienten, die im Alltag damit behandelt werden, untersucht. Die Orientierung pragmatischer RCTs am klinischen Alltag schlägt sich nicht nur in der ausgewählten Population nieder, sondern auch in der Tatsache, dass sich die Behandlungen im Vergleichsarm teilweise deutlich unterscheiden, da sie auf die individuellen Bedürfnisse des einzelnen Patienten abgestimmt werden.</p> <p>Eine Verblindung ist – wie auch bei SLS Asthma – nicht oder nur eingeschränkt möglich, was jedoch auch dem klinischen Alltag entspricht.</p> <p>Im Gegenzug dazu weisen klassische RCTs Schwächen in anderer Hinsicht auf: Ein Selektionsbias ist sowohl auf Grund des hochselektiven Patientenlientels, als auch auf Grund der Durchführung bei speziellen Studienärzten bzw. in ausgewiesenen Studienzentren nicht auszuschließen. Auch eine</p> | <p>FF/VI. Für die anderen in der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Endpunkte haben unverblindete, also offene Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotential und sind in ihrer Aussagekraft für die Bewertung einer therapeutischen Verbesserung in dieser Fragestellung stark eingeschränkt.</p> <p>Der G-BA bleibt bei seiner Bewertung, dass so auch in der SLS Asthma die unverblindete Behandlung und unverblindete Endpunkterhebung bei nahezu allen Endpunkten zu einem hohen Verzerrungspotential führt. Die in der Studie bei den Endpunkten Asthma-Symptomatik anhand des ACT sowie Lebensqualität anhand des AQLQ gezeigten Vorteile für FF/VI sind daher vor dem Hintergrund, dass die Endpunkte auf Basis von Einschätzungen durch die Patientinnen und Patienten subjektive Komponenten beinhalten, im besonderen Maße hinsichtlich ihrer Aussagekraft kritisch zu bewerten. In keiner der anderen Studien zeigten sich Vorteile in der Asthma-Symptomatik anhand des ACT oder in der Lebensqualität im Vergleich der Mittelwertsdifferenzen in der Veränderung im AQLQ.</p> <p>Qualitativ kann anhand des vorgelegten Studienmaterials nicht abgeleitet werden, dass die Vorteile ein therapeutisch relevantes Ausmaß beispielsweise bei der Abschwächung schwerwiegender Symptome zeigen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung aller Studienergebnisse liegt gemäß § 35 Abs. 1b SGB V keine therapeutische Verbesserung vor, da nicht belegt wurde, dass die Kombination FF/VI einen</p> |

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Verzerrung durch bessere Aufklärung der Patienten über die durchgeführten Interventionen ist möglich.</p> <p>Zur Beurteilung der Relevanz medikamentöser Therapieoptionen für den klinischen Alltag sind pragmatische Studientypen das Mittel der Wahl, klassische RCTs finden vor allem Anwendung, um neue Therapieprinzipien einzuführen (z.B. als Grundlage von Leitlinien) (⁴Roland, 1998, ⁵Willich, 2006).</p> <p><u>Besondere Eignung von SLS Asthma zum Nachweis einer therapeutischen Verbesserung durch FF/VI:</u></p> <p>Zunehmend fordert der G-BA für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln, insbesondere auch in den Indikationen Asthma und COPD, Studiendaten mit der Möglichkeit einer patientenindividuellen Therapieoptimierung nach Maßgabe des Arztes und somit Studien unter möglichst alltagsnahen Bedingungen.</p> <p>Zwar ist im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln, die pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit Festbetragsarzneimitteln sind, keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, da eine therapeutische Verbesserung gegenüber den Wirkstoffen der entsprechenden Festbetragsgruppe nachzuweisen ist, jedoch ist für GSK nicht</p> | <p>therapierelevanten höheren Nutzen als andere Arzneimittel dieser Wirkstoffgruppe hat und deshalb als zweckmäßige Therapie regelmäßig oder auch für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe vorzuziehen ist.</p> <p>Die Schlussfolgerung, dass alle anderen Wirkstoffe der Festbetragsgruppe im Vergleich zu FF/VI generell oder bezogen auf bestimmte Patientenpopulationen als unzweckmäßig einzustufen sind, kann aus dem vorliegenden Studienmaterial nicht gezogen werden.</p> |

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>ersichtlich, warum eine mögliche Therapieoptimierung im Rahmen der in der Nutzenbewertung von FF/VI dargestellten Studien keine entsprechende Berücksichtigung finden sollte.</p> <p>Das spezielle Studiendesign der SLS Asthma ermöglicht diese patientenindividuelle Therapieoptimierung, da die Prüfarzte die ICS/LABA-Therapie im Kontrollarm patientenindividuell auswählen und im Laufe der Studie anpassen konnten. Daher ist die SLS Asthma im Vergleich zur weiteren dargestellten Evidenz aus „klassischen“ RCTs somit besonders geeignet, um eine therapeutische Verbesserung von FF/VI im Vergleich zu anderen ICS/LABA nachzuweisen.</p> <p>Die bereits im Dossier aufgeführten Gründe für die besondere Eignung dieser Studie (vgl. Dossier S.32) werden hier nochmals in Kürze dargestellt und der Bewertung des G-BA kritisch gegenübergestellt.</p> <p>Der G-BA schreibt in seiner Bewertung (S.8):</p> <p><i>„Hinsichtlich der Aussagesicherheit der Ergebnisse der SLS Asthma ist festzustellen, dass diese durch das offene Studiendesign stark eingeschränkt wird. Die unverblindete Behandlung und unverblindete Endpunkterhebung führt bei nahezu allen Endpunkten zu einem hohen Verzerrungspotential.“</i></p> | |

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Das offene Studiendesign stellt aus Sicht von GSK in erster Linie eine große Stärke der Studie dar:</p> <p>Nur auf Grund des gewählten Designs und der definierten Ein- und Ausschlusskriterien war die Berücksichtigung einer breiten Patientenpopulation, die der Klientel einer gewöhnlichen Arztpraxis entspricht, möglich. Diese umfasste nicht nur Patienten mit Komorbiditäten, sondern u.a. auch Raucher oder ältere Patienten – Charakteristika, die auch in Deutschland auf eine Vielzahl von Asthmatikern zutreffen, denen sonst die Teilnahme an klinischen Studien verwehrt ist (⁶Travers, 2007, ⁷Herland, 2005). Um auch für solche Patienten Daten zu generieren, die dem Arzt die therapeutische Entscheidung für alle Patienten erleichtern, sind – wie oben bereits ausgeführt – pragmatische Studien wie SLS Asthma, erforderlich. Die SLS Asthma weist somit eine hohe externe Validität auf und setzt dabei zahlreiche wissenschaftliche Qualitätskriterien zur Minimierung eines Verzerrungspotentials um. Dazu zählen insbesondere die Randomisierung, die Verblindung des Statistik- und Programmiererteams, die Anwendung des ITT-Prinzips, das einheitliche Training zur Anwendung aller in Frage kommenden Inhalationsgeräte sowie die Schulung von Ärzten, Schwestern und Apothekern.</p> | |

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Zudem merkt der G-BA in seiner Bewertung an (S.8):</p> <p><i>„Darüber hinaus stellen Therapiewechsel, vor allem der Wechsel von FF/VI zu einer anderen ICS/LABA-Therapie, ein Risiko für Verzerrungen und damit weitere Einschränkungen für den Nachweis eines möglichen therapeutischen Vorteils von FF/VI dar.“</i></p> <p>Die als potentiell Verzerrungsrisiko angesehenen Therapiewechsel sind nach Ansicht von GSK die ideale Umsetzung einer patientenindividuellen Therapieoptimierung, da der behandelnde Arzt die Medikation während der gesamten Studiendauer basierend auf seiner Einschätzung des Patienten nahezu uneingeschränkt anpassen kann (Ausnahme hier der Wechsel von Standardtherapie auf FF/VI). Der Punkt Therapiewechsel wird zudem noch ausführlicher in der Stellungnahme thematisiert.</p> <p>Weiterhin schreibt der G-BA (S.8):</p> <p><i>„Die in der Studie beim Endpunkt Asthma-Symptomatik anhand</i></p> | |

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p><i>des ACT gezeigten Vorteile für FF/VI sind daher vor dem Hintergrund, dass der Endpunkt auf Basis von Einschätzungen durch die Patienten subjektive Komponenten beinhaltet, im besonderen Maße hinsichtlich ihrer Aussagekraft kritisch zu bewerten.“</i></p> <p>Asthmakontrolle, in SLS Asthma bestimmt anhand des Asthmakontrolltests (ACT), ist gemäß nationalen und internationalen Leitlinien (⁸GINA, 2018, ⁹Buhl, 2017) zentrales Ziel in der Behandlung von Asthma. Der Grad der Asthmakontrolle wird als Grundlage für therapeutische Entscheidungen angeführt und sowohl in der internationalen GINA, also auch in der deutschen S2k-Leitlinie mittels vier Fragen (die auch Bestandteil des Asthmakontrolltests sind) erfasst. Die zusätzliche Beurteilung von Lungenfunktionsparametern oder Exazerbationen ist fakultativ. Basierend auf dem Grad der Asthmakontrolle (die vom Patienten subjektiv eingeschätzt wird) entscheidet sich der Arzt für die entsprechende Medikation, die wiederum die Grundlage zur Beurteilung des Schweregrads der Erkrankung darstellt. Die Auswertung subjektiver Parameter zur Einschätzung der Krankheitsaktivität und -schwere wie in SLS Asthma ist also nicht nur legitim, sondern zentraler Bestandteil der Asthmatherapie. Zudem wurde der ACT vom G-BA als valider und patientenrelevanter Endpunkt eingestuft.</p> | |

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Weiterhin führt der G-BA an (S.8):</p> <p><i>„Zusammenfassend wurde nur für den Endpunkt Asthma-Symptomatik anhand des ACT in ausschließlich einer der vier Studien, welche zusätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung und den Therapiewechseln aufweist, ein statistisch signifikanter Vorteil nachgewiesen.“</i></p> <p>Neben den bereits aufgeführten Argumenten in Bezug auf die Einwände des G-BA hinsichtlich verschiedener Aspekte von SLS Asthma, möchte GSK noch zur Diskrepanz zwischen den Ergebnissen von SLS und den anderen Studien Stellung nehmen. Wie im allgemeinen Teil aufgeführt, unterscheiden sich pragmatische Studien und klassische RCTs in grundlegenden Aspekten, was nicht selten auch zu unterschiedlichen Ergebnissen führt (⁴Roland, 1998, ⁵Willich, 2006). Im Falle von SLS Asthma bedeutet dies, dass beispielsweise Faktoren wie Therapietreue, Adhärenz oder Fehlerhäufigkeit im Umgang mit Inhalationsgeräten die Studienergebnisse beeinflussen konnten, was in klassischen RCTs nicht oder nur eingeschränkt möglich</p> | |

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>ist. Die Relevanz dieser Faktoren wird auch in gültigen Asthma-Leitlinien betont, was aus der S2k-Leitlinie Asthma besonders klar hervorgeht:</p> <p><i>„Für eine chronische Erkrankung spielen aber gerade Faktoren wie Adhärenz und richtige Anwendung der Medikation eine zentrale Rolle, um den Therapieerfolg (insbesondere die Asthmakontrolle) langfristig zu verbessern.“ (Buhl, 2017)</i></p> <p>Auf dieser Grundlage sieht GSK die Inkonsistenz zwischen den Ergebnissen der klassischen RCTs und denen von SLS Asthma nicht als Schwäche, sondern vielmehr als deutlicher Indikator für den Nutzen von FF/VI im klinischen Behandlungsalltag, was auch im Rahmen des Festbetragsdossiers berücksichtigt werden sollte.</p> <p>In seiner Bewertung fasst der G-BA zusammen (S.8):</p> <p><i>„Im Lichte dieser Betrachtung liegen keine für eine therapeutische Verbesserung hinreichend aussagekräftigen Studiendaten für die Wirkstoffkombination FF/VI vor, die es rechtfertigen würden, dass FF/VI als zweckmäßige Therapie regelmäßig den anderen Arzneimitteln der Festbetragsgruppe vorzuziehen wäre.“</i></p> <p>SLS Asthma eignet sich auf Grund der langen Studiendauer von 52 Wochen besonders gut, um den Einfluss medikamentöser Maßnahmen auf Asthma als chronische Erkrankung mit häufig</p> | |

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>saisonalen Verlauf zu untersuchen. In Anbetracht der genannten Gründe lässt sich sagen, dass SLS Asthma auf Grund des speziellen Studiendesigns die Alltagsnähe einer Beobachtungsstudie mit dem hohen wissenschaftlichen Standard einer randomisiert kontrollierten Studie verknüpft.</p> <p>GSK hält es für sehr relevant, neben den Wirksamkeitsdaten aus klassischen RCTs zusätzliche Evidenz in repräsentativen Patientenpopulationen unter Bedingungen, die den medizinischen Alltag abbilden, zu gewinnen. Dies wurde durch SLS Asthma ermöglicht: der pragmatische Studiencharakter erlaubt es, die Wirksamkeit von FF/VI in repräsentativen Patientenpopulationen unter Alltagsbedingungen zu analysieren und damit eine hohe externe Validität sicherzustellen.</p> <p>Dies macht SLS Asthma aus Sicht von GSK besonders geeignet, um eine therapeutische Verbesserung von FF/VI gegenüber anderen ICS/LABA der Festbetragsgruppe zu zeigen. Die besondere Bedeutung der SLS Asthma sollte somit auch in der Einordnung und im Vergleich mit der weiteren dargestellten Evidenz der Studien Fregate, HZA113091 und 201378 entsprechend Berücksichtigung finden und priorisiert werden.</p> <p>GSK erachtet die Ergebnisse, die in der SLS Asthma gezeigt werden konnten (signifikante Verbesserung der Asthmakontrolle und Lebensqualität) als hinreichend aussagekräftig, um eine therapeutische Verbesserung nachzuweisen.</p> | |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Auch wenn eine therapeutische Verbesserung von FF/VI gegenüber anderen ICS/LABA nachgewiesen werden kann, sieht GSK die Therapievelfalt mit den verschiedenen Substanzen der ICS/LABA-Gruppe als hohes Gut, gerade auch im Hinblick auf die Sicherstellung einer patientenindividuellen Therapie(-optimierung) unter Berücksichtigung patientenindividueller Anforderungen.</p> | |
| <p><u>AQLQ: Verwendung der MID von 0,5 und Analyse zur mittleren AQLQ-Veränderung</u></p> <p>Der G-BA stellt in seiner Bewertung fest (S.39/40):</p> <p><i>„Zusammenfassend werden basierend auf den vorliegenden Daten die Fragebogen-versionen AQLQ(S) und AQLQ(12+) als valide eingestuft, um die Lebensqualität bei Asthmapatienten zu erheben. Zwar wurde der AQLQ(S) an nicht ausreichend großen Patientengruppen (N=39 bzw. N=40) untersucht, jedoch wird von einer Übertragbarkeit der Validierungsergebnisse von AQLQ(12+) auf AQLQ(S) ausgegangen, da sich die beiden Fragebogenversionen nur in einem sehr geringen Ausmaß (in einer Frage der Domäne Einschränkung der Aktivität [Arbeitsbezogene Einschränkung vs. Arbeits-/ Schulbezogene</i></p> | <p>Beim AQLQ gelangt der G-BA nach Auswertung des Stellungnahmeverfahrens in Anbetracht der methodischen Diskussion über die Bemessung der klinischen Relevanz anhand einer Responderschwelle von 0,5 zu dem Ergebnis, die Responderschwelle von 0,5 unter Berücksichtigung ihrer Etablierung und im vorliegenden Fall auch Präspezifizierung trotz aller dargelegten methodischen Einschränkungen, die auch durch die vom Stellungnehmer vorgelegten Literatur nicht ausgeräumt werden können, in der Ergebnisbewertung zu diskutieren.</p> <p>In der SLS Asthma zeigen sich in den Responderanalysen unter Zugrundlegung einer MID von 0,5 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von FF/VI. Die Differenz zwischen den Responderraten im FF/VI- und Vergleichsarm betrug jedoch nur 10 % (50 versus 40 %).</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p><i>Einschränkung]) unterscheiden. Kritisch ist anzumerken, dass die Ableitung der ankerbasierten Responderschwelle von 0,5 nur auf einer Studie [(¹⁰Juniper, 1994)] mit 39 Patienten basiert, bei denen die AQLQ-Originalversion von 1992 eingesetzt wurde. Unter Verwendung von 1 SEM als verteilungs-basiertes Kriterium wurden in einer weiteren Studie [(¹¹Wyrwich, 2002)] mit 198 ambulanten Patienten für die Einzeldomänen zwar ähnliche Werte für die AQLQ-Originalversion ermittelt. Allerdings ist zu beachten, dass die SEM ein Präzisionsmaß ist und sich an der Güte des Instruments orientiert. Damit bildet sie die untere Grenze für detektierbare Veränderungen über zufällige Messschwankungen hinaus ab, wobei fraglich ist, ob dies bereits einer klinischen Relevanz entspricht. Untersuchungen zur MID für die aktuellen Versionen AQLQ(S) und AQLQ(12+) liegen nicht vor. Aufgrund der resultierenden Unsicherheiten wird die MID als nicht ausreichend validiert beurteilt. Die Responderanalysen mit 0,5 als Responderschwelle werden daher für die vorliegende Studienbewertung nicht herangezogen und nur ergänzend dargestellt.“</i></p> <p>Alle vier Versionen des AQLQ sind validiert und finden sowohl in klinischen Studien als auch in der Praxis Anwendung. Die Minimal Important Difference (MID) wurde als „die minimal nötige</p> | <p>In der für die übliche Behandlungssituation repräsentativen und relevanten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ICS-Monotherapie als Erhaltungstherapie vor Studienbeginn zeigte sich kein signifikanter Unterschied.</p> <p>Zu den nachgereichten Daten zum Vergleich der Mittelwertsdifferenzen in der Veränderung im AQLQ(S) zwischen den Gruppen in der SLS-Asthma (vgl. Amendment zur Studienbewertung des G-BA):</p> <p>Von 90 % der Patientinnen und Patienten mit einer Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA lagen Angaben zum AQLQ(S) nach 52 Wochen vor. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt in der Veränderung im Gesamtscore und den Domänen des AQLQ(S) zugunsten FF/VI. Basierend auf Hedges´g wird die Größe des Effektes im Gesamtscore als klinisch relevant bewertet (Hedges´g 0,29 [95% KI 0,21; 0,37]). Für die einzelnen Domänen liegen die Effekte gemessen am Konfidenzintervall des Hedges´g allerdings nicht oberhalb der Relevanzgrenze von 0,2.</p> <p>Beim Vergleich der Mittelwertsdifferenzen liegt die Größe des Effektschätzers im Gesamtwert bei nur 0,29, was allgemein einem kleinen Effekt entspricht.</p> <p>Unabhängig davon wird das Verzerrungspotential bei den AQLQ-Ergebnissen aufgrund des offenen, unverblindeten Studiendesigns als hoch bewertet.</p> <p>Beim Endpunkt Lebensqualität zeigte auch die Studie HZA</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Veränderung des Werts, der von Patienten als positiv wahrgenommen wird und - sofern nicht mit störenden Nebenwirkungen oder extremen Kosten einhergehend - eine Veränderung des Patientenmanagements erfordern“ definiert und für alle Versionen des AQLQ abgeleitet (mit dem Wert 0,5 auf einer 7 Punkte Skala) (¹⁰Juniper, 1994, ¹²Juniper, 2012). Zwar basiert die ankerbasierte Responderschwelle von 0,5 auf einer Studie, bei der die Originalversion des AQLQ verwendet wurde (¹⁰Juniper, 1994), dennoch ist die Verwendung der MID von 0,5 bei allen AQLQ-Versionen generell akzeptiert und wird häufig in klinischen Studien eingesetzt (¹²Juniper, 2012, ¹³Bateman, 2015).</p> <p>Der Anteil der Patienten, die eine Verbesserung des AQLQ(S) Gesamtwerts von $\geq 0,5$ gegenüber dem Ausgangswert haben, wird beispielsweise in mehreren klinischen Studien als sekundärer Endpunkt bestimmt (siehe unter anderem: NCT02075255, NCT01706198, (¹⁴Vogelmeier, 2005)).</p> <p>Die Bewertungseigenschaften der Originalversion des AQLQ und des AQLQ(S) sind nahezu identisch und der AQLQ(12+) korreliert mit dem AQLQ(S) bezüglich Reproduzierbarkeit, Konstruktvalidität und Ansprechrate (¹⁵Wyrwich, 2011, ¹⁶Wyrwich, 2011), sodass eine Anwendung der MID von 0,5 auch für die Fragebogenversionen AQLQ(12+) und AQLQ(S) als angemessen erscheint.</p> | <p>113091 statistisch signifikante Unterschiede in den Responderanalysen. Die Differenz zwischen den Responderraten im FF/VI- und Vergleichsarm betrug jedoch für den AQLQ unter Zugrundelegung einer MID von 0,5 nur 7 % (39 versus 32 %).</p> <p>Keine relevanten Unterschiede zeigten sich hingegen in den Mittelwertsdifferenzen in der Veränderung im AQLQ (vgl. Amendment Abschnitt 4.2.2).</p> <p>Insgesamt weisen die Ergebnisse beim Endpunkt Lebensqualität (AQLQ) unabhängig von der klinischen Relevanz kein therapeutisch bedeutsames Ausmaß auf. Das hohe Verzerrungspotenzial der SLS Asthma ist auch bei diesem Endpunkt zu berücksichtigen. Vorteile in den Mittelwertsdifferenzen über der klinischen Relevanzschwelle zeigten sich ausschließlich in der SLS Asthma.</p> |

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Daher ist aus Sicht von GSK die Definition einer klinisch relevanten Verbesserung als Verbesserung des AQLQ(S) und AQLQ(12+) Gesamtscores von $\geq 0,5$ gegenüber dem Baselinewert ein geeigneter Maßstab, um eine relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten zu beurteilen. Die Responderanalysen zum AQLQ(S) und AQLQ(12+) mit 0,5 als Responderschwelle sind daher in der Nutzenbewertung aus Sicht von GSK zu berücksichtigen.</p> <p>In seiner Bewertung stellt der G-BA zudem auf S. 40 fest:</p> <p><i>„Aufgrund der resultierenden Unsicherheiten wird die MID als nicht ausreichend validiert beurteilt. Die Responderanalysen mit 0,5 als Responderschwelle werden daher für die vorliegende Studienbewertung nicht herangezogen und nur ergänzend dargestellt. Es werden die Analysen zur mittleren AQLQ-Veränderung in der Studienbewertung berücksichtigt. Bei signifikanten Ergebnissen wird das Hedges' g berechnet und die Irrelevanzschwelle von 0,2 angewendet.“</i></p> <p>Die Analysen zur mittleren AQLQ-Veränderung in der SLS Asthma sowie der HZA113091 werden zusammen mit den Berechnungen zu Hedges' g hiermit nachgereicht (siehe Referenzdokumente (¹⁷GSK, 2018) Tabelle 2.132 und Tabelle</p> | |

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|-----------------------|-----------------------|------------|--|--|-----------------------------|------------|------------|-------------|------|------|--------------------------------------|--------------|--------------|------------------------------------|---------------------------|--|--------------------|-------------------|--|--|
| <p>2.133; (¹⁸GSK, 2018), Tabelle 2.25)).</p> <p>In der pivotalen Studie HZA113091 (siehe Referenzdokument (¹⁸GSK, 2018), Tabelle 2.25) lassen sich auf Basis des Hedges' g keine relevanten Unterschiede für die AQLQ(12+) Veränderung des Gesamtwerts sowie die Einzeldomänen feststellen.</p> <p>Für den AQLQ(S) Gesamtwert der SLS Asthma ergibt sich folgendes Ergebnis:</p> <p>Tabelle 1: Darstellung des AQLQ(S) Gesamtwert Veränderung</p> <table border="1" data-bbox="152 914 999 1321"> <thead> <tr> <th>AQLQ(S)</th> <th>FF/VI (N=1359)</th> <th>Kontrolle (N=1357)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Gesamtwert</td> </tr> <tr> <td>Rücklauf zu Woche 52, n (%)</td> <td>1226 (90*)</td> <td>1234 (91*)</td> </tr> <tr> <td>Baseline MW</td> <td>5,60</td> <td>5,31</td> </tr> <tr> <td>Veränderung zu Baseline LS Mean (SE)</td> <td>0,72 (0,029)</td> <td>0,43 (0,029)</td> </tr> <tr> <td>MWD¹⁾ [95%-KI]; p-Wert</td> <td colspan="2">0,29 [0,22; 0,37], <0,001</td> </tr> <tr> <td>Hedges' g [95%-KI]</td> <td colspan="2">0,29 [0,21; 0,37]</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>*Eigene Berechnung ,¹⁾LS Mean Difference basierend auf einem ANCOVA-Modell mit den Kovariablen randomisierte Behandlung, ACT Gesamtscore</i></p> | AQLQ(S) | FF/VI (N=1359) | Kontrolle (N=1357) | Gesamtwert | | | Rücklauf zu Woche 52, n (%) | 1226 (90*) | 1234 (91*) | Baseline MW | 5,60 | 5,31 | Veränderung zu Baseline LS Mean (SE) | 0,72 (0,029) | 0,43 (0,029) | MWD ¹⁾ [95%-KI]; p-Wert | 0,29 [0,22; 0,37], <0,001 | | Hedges' g [95%-KI] | 0,29 [0,21; 0,37] | | |
| AQLQ(S) | FF/VI (N=1359) | Kontrolle (N=1357) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gesamtwert | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Rücklauf zu Woche 52, n (%) | 1226 (90*) | 1234 (91*) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Baseline MW | 5,60 | 5,31 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Veränderung zu Baseline LS Mean (SE) | 0,72 (0,029) | 0,43 (0,029) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MWD ¹⁾ [95%-KI]; p-Wert | 0,29 [0,22; 0,37], <0,001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hedges' g [95%-KI] | 0,29 [0,21; 0,37] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|------------|------------|---------------------------|--|--|--------------------|-------------------|--|-------------------|--|--|--------------------|-------------------|--|-----------------------------|--|--|--------------------|-------------------|--|---|--|--|--------------------|-------------------|--|--|
| <p>(Baseline), Stratifizierung, Geschlecht, Region, Alter und Baseline-AQLQ.</p> <p>Für die einzelnen Domänen des AQLQ der SLS Asthma ergeben sich folgende Ergebnisse zu Hedges' g:</p> <p>Tabelle 2: Darstellung der Hedges' g Berechnungen der AQLQ(S) Domänen</p> <table border="1" data-bbox="152 695 846 1318"> <thead> <tr> <th>AQLQ(S)</th> <th>FF/VI (N=1359)</th> <th>Kontrolle (N=1357)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rücklauf zu Woche 52, n (%)</td> <td>1226 (90*)</td> <td>1234 (91*)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Einfluss von Umweltreizen</td> </tr> <tr> <td>Hedges' g [95%-KI]</td> <td colspan="2">0,26 [0,18; 0,34]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Asthmasymptomatik</td> </tr> <tr> <td>Hedges' g [95%-KI]</td> <td colspan="2">0,27 [0,20; 0,35]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Einschränkung der Aktivität</td> </tr> <tr> <td>Hedges' g [95%-KI]</td> <td colspan="2">0,25 [0,17; 0,33]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gefühle des Patienten gegenüber seinem Gesundheitszustand</td> </tr> <tr> <td>Hedges' g [95%-KI]</td> <td colspan="2">0,26 [0,18; 0,34]</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Eigene Berechnung</p> | AQLQ(S) | FF/VI (N=1359) | Kontrolle (N=1357) | Rücklauf zu Woche 52, n (%) | 1226 (90*) | 1234 (91*) | Einfluss von Umweltreizen | | | Hedges' g [95%-KI] | 0,26 [0,18; 0,34] | | Asthmasymptomatik | | | Hedges' g [95%-KI] | 0,27 [0,20; 0,35] | | Einschränkung der Aktivität | | | Hedges' g [95%-KI] | 0,25 [0,17; 0,33] | | Gefühle des Patienten gegenüber seinem Gesundheitszustand | | | Hedges' g [95%-KI] | 0,26 [0,18; 0,34] | | |
| AQLQ(S) | FF/VI (N=1359) | Kontrolle (N=1357) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Rücklauf zu Woche 52, n (%) | 1226 (90*) | 1234 (91*) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Einfluss von Umweltreizen | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hedges' g [95%-KI] | 0,26 [0,18; 0,34] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Asthmasymptomatik | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hedges' g [95%-KI] | 0,27 [0,20; 0,35] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Einschränkung der Aktivität | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hedges' g [95%-KI] | 0,25 [0,17; 0,33] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gefühle des Patienten gegenüber seinem Gesundheitszustand | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hedges' g [95%-KI] | 0,26 [0,18; 0,34] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Wie auch in den Responderanalysen zeigt sich in der mittleren Veränderung des AQLQ(S) Gesamtwerts ein signifikanter Unterschied zugunsten von FF/VI. Das Hedges' g samt Konfidenzintervall liegt über der Irrelevanzschwelle von 0,2. Folglich ist dieser Endpunkt der SLS Asthma Studie als klinisch relevant zu betrachten. Somit ist diese statistisch signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in SLS Asthma aus Sicht von GSK in der Nutzenbewertung entsprechend zu berücksichtigen.</p> | |
| <p><u>Therapieanpassungen in der SLS Asthma</u></p> <p>In der SLS Asthma waren zu jedem Zeitpunkt Therapieanpassungen nach Maßgabe des Arztes möglich und gemäß Studienprotokoll explizit erlaubt. Dadurch konnten die Therapien im Interventions- und im Kontrollarm fortlaufend optimiert werden, zudem wurde auf diese Weise sichergestellt, dass die Studie unter Alltagsbedingungen stattfindet.</p> <p>Um den möglichen Einfluss dieser Therapieanpassungen auf den Behandlungseffekt abschätzen zu können bzw. um die Robustheit der Ergebnisse aus der Primäranalyse prüfen zu können, wurden im Dossier-Kapitel 3.0.4.4 zahlreiche Analysen dargestellt und diskutiert.</p> | <p>Es kann dahinstehen, wie die Therapieanpassungen zu beurteilen sind. Am Bewertungsergebnis, dass der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung gemäß § 35 Abs. 1b S. 1-5 SGB V nicht erbracht wurde, ergibt sich keine Änderung (vgl. Bewertung zu den einzelnen Endpunkten).</p> |

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Der G-BA kommt in seiner Bewertung zum Schluss, dass die Therapieanpassungen ein Risiko für Verzerrungen darstellen.</p> <p>Konkret stellt der G-BA zu dieser Thematik in seiner Bewertung folgendes fest:</p> <p>Seite 85:</p> <p><i>„Die vorgenommenen Therapieanpassungen resultieren in einer geringeren mittleren Dauer der Therapie mit der initialen Klasse der Studienmedikation (= FF/VI für die Interventionsgruppe, ICS/LABA für die Kontrollgruppe) in der Interventionsgruppe als in der Kontrollgruppe (307 vs. 355 Tage).“</i></p> <p>Seite 86:</p> <p><i>„Darüberhinaus stellen die Therapieanpassungen, vor allem der Wechsel von FF/VI zu einer anderen ICS/LABA-Therapie, ein Risiko für Verzerrungen dar. Die Richtung der Verzerrung ist abhängig von der Art des betrachteten Endpunktes.“</i></p> <p>Seite 90:</p> <p><i>„Mehr Patienten in der Interventionsgruppe (N=320 [24 %]) als in der Kontrollgruppe (N=154 [11 %]) wiesen mindestens eine</i></p> | |

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p><i>relevante Therapieanpassung auf, wobei mit 80 % der Wechsel von FF/VI zu einer anderen ICS/LABA-Therapie die häufigste relevante Therapieanpassung in der Interventionsgruppe darstellt. Dadurch ergibt sich, dass das Merkmal relevante Therapieanpassung maßgeblich durch den Wechsel von FF/VI zu einer anderen ICS/LABA-Therapie geprägt ist. Bei der Interpretation ist zu beachten, dass bei Betrachtung dieser Subgruppenanalysen nicht mehr von balancierten Gruppen hinsichtlich der Patientencharakteristika ausgegangen werden kann.“</i></p> <p>Dazu nimmt GSK wie folgt Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Zu den beobachteten Unterschieden in der Häufigkeit von Therapieanpassungen <p>Die Ursache für die beobachteten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ist primär durch das Studiendesign, welches den Zulassungsstatus zu Studienbeginn berücksichtigt, begründet: Da FF/VI zum Zeitpunkt des Studienbeginns noch keine Zulassung hatte, war als Therapieanpassung zwar ein Wechsel von FF/VI zu einer anderen ICS/LABA-Kombination möglich, umgekehrt war dieser Wechsel im Studiendesign nicht vorgesehen, was zu einer gewissen Asymmetrie führte.</p> | |

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Zudem ist zu beachten, dass die Randomisierung zu FF/VI sowohl für Arzt als auch Patient den Beginn einer neuen Therapie darstellte, was häufig von einer gewissen Skepsis begleitet wird und mit einer höheren Sensibilität für potentielle Nebenwirkungen einhergeht, was wiederum einen Therapiewechsel nach sich ziehen kann. Demgegenüber stand das etablierte, dem Arzt und Patienten bekannte Therapieregime im Kontrollarm.</p> <p>Der Unterschied zwischen den beiden Armen im Anteil der relevanten Therapieanpassungen erklärt sich auch dadurch, dass ein Wechsel zu einem anderen ICS/LABA nur im Interventionsarm und nicht im Kontrollarm berücksichtigt wurden. Denn im Kontrollarm wurde ein Wechsel von einem ICS/LABA zu einem anderen ICS/LABA bei gleichbleibender bzw. vergleichbarer Dosis vom G-BA als nicht relevant angesehen (¹⁹G-BA, 2017, ²⁰GSK, 2017). Ein Wechsel von einem ICS/LABA zu einem anderen ICS/LABA erfolgte im Kontrollarm bei 7% der gesamten Studienpopulation. Insgesamt erhielten somit 24% der Patienten im Interventionsarm eine relevante Therapieanpassung, während im Kontrollarm 18% der Patienten eine Therapieanpassung inkl. Wechsel von einem ICS/LABA zu einem anderen ICS/LABA erhalten haben (Tabelle 3-12 im Dossier). Der</p> | |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|---|--|-------|------|-----------|-----------|----------|------|-----------|---------|--|
| <p>entsprechende Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen beträgt bei dieser Operationalisierung der Therapieanpassung demnach nur 6 Prozentpunkte.</p> <p>Im Interventionsarm erfolgte bei 241 Patienten, bei denen eine relevante Therapieanpassung vorgenommen wurde, als erstes ein Wechsel zu einer anderen ICS/LABA Kombination. Da Wechsel zwischen verschiedenen ICS/LABA-Kombinationen nur im Interventionsarm als relevante Therapieanpassung vom G-BA gewertet wurden, zeigt sich hier eine durch die Operationalisierung der „relevanten Therapieanpassung“ begründete Asymmetrie zwischen beiden Armen. Werden wiederum auch Wechsel von einem ICS/LABA zu einem anderen ICS/LABA im Kontrollarm berücksichtigt, ergibt sich folgendes Bild:</p> <p>Tabelle 3: Überblick der Patienten mit Therapieanpassung</p> <table border="1" data-bbox="152 1086 1057 1342"> <thead> <tr> <th>Randomisierung</th> <th>Randomisierte Patienten</th> <th>Patienten mit Therapieanpassung (inkl. Wechsel zu einem anderen ICS/LABA)</th> <th>Patienten mit erstem Wechsel zu einem anderen ICS/LABA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FF/VI</td> <td>1359</td> <td>320 (24%)</td> <td>241 (18%)</td> </tr> <tr> <td>ICS/LABA</td> <td>1357</td> <td>247 (18%)</td> <td>93 (7%)</td> </tr> </tbody> </table> | Randomisierung | Randomisierte Patienten | Patienten mit Therapieanpassung (inkl. Wechsel zu einem anderen ICS/LABA) | Patienten mit erstem Wechsel zu einem anderen ICS/LABA | FF/VI | 1359 | 320 (24%) | 241 (18%) | ICS/LABA | 1357 | 247 (18%) | 93 (7%) | |
| Randomisierung | Randomisierte Patienten | Patienten mit Therapieanpassung (inkl. Wechsel zu einem anderen ICS/LABA) | Patienten mit erstem Wechsel zu einem anderen ICS/LABA | | | | | | | | | | |
| FF/VI | 1359 | 320 (24%) | 241 (18%) | | | | | | | | | | |
| ICS/LABA | 1357 | 247 (18%) | 93 (7%) | | | | | | | | | | |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>2. Zur balancierten Verteilung hinsichtlich der Patientencharakteristika</p> <p>Die in diesem Zusammenhang im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen stellen die Behandlungseffekte getrennt in den beiden Subgruppen „relevante Therapieanpassungen“ bzw. „keine relevanten Therapieanpassungen“ dar. Durch das gewählte Vorgehen kann nicht sichergestellt werden, dass der Vergleich der beiden Behandlungsarme innerhalb der post-hoc definierten Subgruppen durch weitere Faktoren verzerrt wird. Aus diesem Grund wurden die Patientencharakteristika für die Subgruppen sorgfältig im Dossier analysiert. Dabei stellte sich heraus, dass die demographischen Faktoren in allen Subgruppen vergleichbar, hinsichtlich Alter bzw. Altersverteilung, Geschlecht, Rasse, Größe und Gewicht waren (s. Tabelle 3-17 im Dossier). Es gab weder zwischen Interventions- und Kontrollarm noch zwischen den Patienten der Subgruppen „Relevante Therapieanpassungen und „Nicht relevante Therapieanpassungen“ auffällige Unterschiede. Auch weitere Baseline-Charakteristika waren zwischen allen Subgruppen vergleichbar (s. Tabelle 3-18 im Dossier).</p> <p>Es gibt somit keine Hinweise dafür, dass nicht mehr von balancierten Gruppen hinsichtlich der Patientencharakteristika</p> | |

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>ausgegangen werden kann.</p> <p>3. Zur möglichen Verzerrung durch die Therapieanpassungen</p> <p>Bei der Analyse der Wirksamkeits-Endpunkte zeigten sich signifikante Interaktionen zwischen der randomisierten Behandlung und der Subgruppe „Relevante Therapieanpassung“ bei allen drei ACT-Endpunkten. In der Gesamtauswertung konnte für diese Endpunkte ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Wirkstoffkombination FF/VI (Interventionsarm) gezeigt werden – bei Anwendung der primären ITT-Analysestrategie. In den beiden Kategorien der Subgruppe „Relevante Therapieanpassungen“ wurde für diese Endpunkte folgendes Muster beobachtet: der Behandlungseffekt zugunsten von FF/VI war in der Subgruppe, in der keine relevanten Therapieanpassungen stattfanden, stärker ausgeprägt als in der Gesamt-Studienpopulation und immer noch statistisch signifikant (bei den Patienten, die im Laufe der Studie relevante Therapieanpassungen erhielten, ließ sich in dieser Subgruppe kein Wirksamkeitsvorteil beobachten (Tabellen 3-19 – 3-25 im Dossier)). Somit ist aus Sicht von GSK davon auszugehen, dass die relevanten Therapieanpassungen einen möglichen Einfluss auf den Behandlungseffekt haben.</p> | |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|------|--|------------|-------|-----|--|--|--|-----------------------------|--------------------------|--|----------|------|------|--|
| <p>Daraus lässt sich schließen, dass der beobachtete Behandlungseffekt im Interventionsarm nicht primär aufgrund der nach Randomisierung erfolgten Therapiemodifikationen zustande kam, sondern durch die Wirkstoffkombination FF/VI. Die entsprechenden Effekte von FF/VI auf die drei patientenrelevanten ACT-Endpunkte sind für die Gruppe der Patienten, deren Therapie <u>nicht</u> angepasst wurde, in den folgenden Tabellen nochmals dargestellt und belegen, dass der in der Studie beobachtete Gesamteffekt durch die Therapieanpassungen verringert wird.</p> <p>Tabelle 4: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen</p> <table border="1" data-bbox="152 1023 1066 1366"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="152 1023 1066 1137">Studie Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline – 52 Wochen</th> </tr> <tr> <th data-bbox="152 1137 667 1220">SLS Asthma</th> <th data-bbox="667 1137 920 1220">FF/VI</th> <th data-bbox="920 1137 1066 1220">AST</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="152 1220 1066 1273">Keine relevante Therapieanpassung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1273 667 1321">Auswertungsstrategie</td> <td colspan="2" data-bbox="667 1273 1066 1321">Randomisierte Behandlung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1321 667 1366">N</td> <td data-bbox="667 1321 920 1366">1039</td> <td data-bbox="920 1321 1066 1366">1203</td> </tr> </tbody> </table> | Studie Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline – 52 Wochen | | | SLS Asthma | FF/VI | AST | Keine relevante Therapieanpassung | | | Auswertungsstrategie | Randomisierte Behandlung | | N | 1039 | 1203 | |
| Studie Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten im Vergleich zu Baseline – 52 Wochen | | | | | | | | | | | | | | | | |
| SLS Asthma | FF/VI | AST | | | | | | | | | | | | | | |
| Keine relevante Therapieanpassung | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Auswertungsstrategie | Randomisierte Behandlung | | | | | | | | | | | | | | | |
| N | 1039 | 1203 | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | |
|---|--|---|--|
| Responder [1], n (%) | 687 (66) | 612 (51) | |
| Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52 | | | |
| Relatives Risiko | 0,77 | | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,72; 0,83) | | |
| p-Wert [2] | <0,001 | | |
| Absolute Risikoreduktion | 0,15 | | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,11; 0,19) | | |
| Odds Ratio | 0,53 | | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,45; 0,63) | | |
| statistische Methodik: | [1] Patienten mit einem ACT Score von mindestens ≥ 20 oder eine Veränderung von ≥ 3 Einheiten [2] p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur | | |
| Tabelle 5: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für ACT Score von mindestens ≥ 20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen | | | |
| Studie | Sensitivitätsanalyse - ACT Score von mindestens ≥ 20 – 52 Wochen | | |
| SLS Asthma | FF/VI | AST | |

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|----------|--|-----------------------------|--------------------------|--|----------|------|------|----------------------|----------|----------|---|--|--|-------------------------|------|--|------------------------|--------------|--|------------|--------|--|---------------------------------|------|--|------------------------|--------------|--|-------------------|------|--|------------------------|--------------|--|------------------------|---|--|--|
| <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="152 379 1070 411">Keine relevante Therapieanpassung</th> </tr> <tr> <th data-bbox="152 418 667 459">Auswertungsstrategie</th> <th colspan="2" data-bbox="667 418 1070 459">Randomisierte Behandlung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="152 466 667 507">N</td> <td data-bbox="667 466 891 507">1039</td> <td data-bbox="891 466 1070 507">1203</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 513 667 555">Responder [1], n (%)</td> <td data-bbox="667 513 891 555">559 (54)</td> <td data-bbox="891 513 1070 555">448 (37)</td> </tr> <tr> <th colspan="3" data-bbox="152 561 1070 603">Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52</th> </tr> <tr> <td data-bbox="152 609 667 651">Relatives Risiko</td> <td colspan="2" data-bbox="667 609 1070 651">0,69</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 657 667 699">95% Konfidenzintervall</td> <td colspan="2" data-bbox="667 657 1070 699">(0,63; 0,76)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 705 667 746">p-Wert [2]</td> <td colspan="2" data-bbox="667 705 1070 746"><0,001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 753 667 842">Absolute Risikoreduktion</td> <td colspan="2" data-bbox="667 753 1070 842">0,17</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 849 667 890">95% Konfidenzintervall</td> <td colspan="2" data-bbox="667 849 1070 890">(0,12; 0,21)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 896 667 938">Odds Ratio</td> <td colspan="2" data-bbox="667 896 1070 938">0,51</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 944 667 986">95% Konfidenzintervall</td> <td colspan="2" data-bbox="667 944 1070 986">(0,43; 0,60)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 992 667 1152">statistische Methodik:</td> <td colspan="2" data-bbox="667 992 1070 1152"> [1] Patienten mit einem ACT Score von mindestens ≥ 20 [2] p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur </td> </tr> </tbody> </table> | Keine relevante Therapieanpassung | | | Auswertungsstrategie | Randomisierte Behandlung | | N | 1039 | 1203 | Responder [1], n (%) | 559 (54) | 448 (37) | Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52 | | | Relatives Risiko | 0,69 | | 95% Konfidenzintervall | (0,63; 0,76) | | p-Wert [2] | <0,001 | | Absolute Risikoreduktion | 0,17 | | 95% Konfidenzintervall | (0,12; 0,21) | | Odds Ratio | 0,51 | | 95% Konfidenzintervall | (0,43; 0,60) | | statistische Methodik: | [1] Patienten mit einem ACT Score von mindestens ≥ 20 [2] p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur | | |
| Keine relevante Therapieanpassung | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Auswertungsstrategie | Randomisierte Behandlung | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| N | 1039 | 1203 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Responder [1], n (%) | 559 (54) | 448 (37) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Relatives Risiko | 0,69 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,63; 0,76) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| p-Wert [2] | <0,001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Absolute Risikoreduktion | 0,17 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,12; 0,21) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Odds Ratio | 0,51 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 95% Konfidenzintervall | (0,43; 0,60) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| statistische Methodik: | [1] Patienten mit einem ACT Score von mindestens ≥ 20 [2] p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Tabelle 6: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für ACT Responder (Veränderung von ≥ 3 Einheiten im ACT Gesamtscore im Vergleich zu Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HZA115150 (SLS Asthma) – 52 Wochen</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | |
|--|---------------------------------|---|----------|
| Studie Sensitivitätsanalyse - ACT Responder 52 Woche | | | |
| SLS Asthma) | FF/VI | AST | |
| Keine relevante Therapieanpassung | | | |
| • | Auswertungsstrategie | Randomisierte Behandlung | |
| • | • N | 1039 | 1203 |
| • | Responder [1], n (%) | 517 (50) | 420 (35) |
| Behandlungsunterschied zu AST bis Woche 52 | | | |
| • | Relatives Risiko | 0,70 | |
| • | 95% Konfidenzintervall | (0,64; 0,77) | |
| • | p-Wert [2] | <0,001 | |
| • | Absolute Risikoreduktion | 0,15 | |
| • | 95% Konfidenzintervall | (0,11; 0,19) | |
| • | Odds Ratio | 0,54 | |
| • | 95% Konfidenzintervall | (0,46; 0,64) | |
| statistische Methodik: | | [1] Patienten mit einer Veränderung von ≥ 3 Einheiten [2] p-Wert: Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur | |
| Dies unterstreicht, dass die in der SLS Asthma beobachte | | | |

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>therapeutische Verbesserung auf der Therapie mit FF/VI und nicht auf den Therapieanpassungen basiert.</p> | |
| <p><u>Studienabbrüche und Begleitmedikation in der SLS Asthma</u></p> <p>Der G-BA stellt auf S. 50 seiner Bewertung fest:</p> <p><i>In der SLS Asthma „[...] liegen zu der für die Bewertung relevanten Intention-to-Treat (ITT)-Subpopulation keine genauen Angaben zu wichtigen Aspekten wie Studienabbruch und dessen Gründe oder Begleitmedikation vor.“</i></p> <p>Auswertungen zu Studienabbrüchen und deren Gründen sowie der Begleitmedikation während der Studienteilnahme in der relevanten Subpopulation sind in den Tabellen 1.37 und 1.38 im Referenzdokument (¹⁷GSK, 2018) dargestellt.</p> <p>Des Weiteren stellt der G-BA in seiner Bewertung auf S.86 fest:</p> <p><i>„Bei einer Studienabbruchrate von 9% der SLS-Asthma-Gesamtpopulation ist nicht von einer relevanten Verzerrung aufgrund unvollständiger Daten auszugehen; Angaben für die Subpopulation liegen jedoch nicht vor.“</i></p> <p>Die Studienabbruchrate in der relevanten Subpopulation beträgt 8%. ((¹⁷GSK, 2018) Tabelle 1.37). Somit ist auch für die im</p> | <p>Aus den nachgereichten Auswertungen ergibt sich keine Änderung im Bewertungsergebnis.</p> |

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Dossier verwendeten Subpopulation von keiner relevanten Verzerrung aufgrund unvollständiger Daten auszugehen.</p> <p>Bezüglich der Begleitmedikation sowie den Gründen für einen Studienabbruch liegen keine nennenswerten Unterschiede im Vergleich zur Gesamtpopulation der SLS Asthma vor.</p> | |
| <p><u>Operationalisierung von Asthma Exazerbationen</u></p> <p>Der G-BA merkt in seiner Bewertung an (S.36):</p> <p><i>„Die Erhebung der Asthmaexazerbationen wurde im Dossier bzw. den Studiendokumenten nicht vollständig nachvollziehbar beschrieben. Während aus den Unterlagen der SLS Asthma hervorgeht, dass die Daten aus den elektronischen Patientenakten gewonnen wurden, ist für die anderen drei Studien unklar, ob die Erhebung anhand von Patientenangaben (mit oder ohne Unterstützung durch Patiententagebücher) oder basierend auf der Krankenakte erfolgte.“</i></p> | <p>Aus den ergänzenden Ausführungen ergibt sich keine Änderung im Bewertungsergebnis.</p> |

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>In den Studien Fregate, HZA113091, 201378 wurden nur schwere Exazerbationen erhoben und in dem Exazerbationsprotokoll im eCRF aufgezeichnet. Eine schwere Asthma-Exazerbation wurde definiert als eine Verschlechterung von Asthma, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (Tabletten, Suspension oder Injektion) für mindestens 3 Tage erfordert oder mit einem stationären Krankenhausaufenthalt oder der Behandlung in einer Notaufnahme (aufgrund des Asthmas) und dem Einsatz systemischer Kortikosteroide einhergeht. Zu den aufgezeichneten Informationen gehörten: der Beginn und das Ende des Ereignisses, das Behandlungsergebnis (bzw. Outcome), ob die Testperson aufgrund der Asthma Exazerbation aus der Studie ausgeschlossen und/oder die Behandlung abgebrochen wurde, ob der Patient ins Krankenhaus eingeliefert wurde und/oder eine Behandlung in der Notaufnahme erfolgte und/oder für die Exazerbation intubiert wurde, sowie welche Medikamente zur Behandlung der Exazerbation eingenommen wurden.</p> <p>Um zu gewährleisten, dass Patienten nicht vergessen, Exazerbationen zu berichten, wurden alle unerwünschten Ereignisse/außerplanmäßigen Arztkontakte auf einem Dokumentationsbogen, den Patienten bei allen Studienbesuchen in Fregate und HZA113091 mit sich führten, festgehalten. In 201378 erfolgte die Dokumentation medizinischer Probleme/der</p> | |

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Medikation durch den Patienten in einem Tagebuch. Die jeweiligen Dokumentationsbögen/Tagebücher wurden bei jedem Studienbesuch durch den Prüfarzt oder dessen Stellvertreter überprüft. Lagen Anhaltspunkte für eine stattgehabte Asthma Exazerbation wurde diese im eCRF aufgeführt. In Fregate wurden zwar keine Dokumentationsbögen zur Erfassung sonstiger medizinischer Probleme zwischen den Studienbesuchen verwendet, dafür standen die Patienten alle sechs Wochen telefonisch oder persönlich in Kontakt mit dem Studienzentrum. Auf Grund dieser kurzen Zeitspanne erscheint es unwahrscheinlich, dass Patienten vergaßen, dem Prüfarzt oder dessen Stellvertreter eine Asthma Exazerbation zu berichten.</p> <p>Alle aufgezeichneten Informationen wurden kodiert und in die Datensätze aufgenommen, die für Exazerbationsanalysen herangezogen wurden.</p> <p>Beispiele für die Dokumentationsbögen bzw. Patiententagebücher befinden sich im beigefügten Referenzdokument (²¹GSK, 2018).</p> | |
| <p><u>Definition unerwünschte Ereignisse (UE) und schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) von besonderem Interesse</u></p> <p>Der G-BA schreibt in seiner Bewertung (S.43/44):</p> | <p>Aus den ergänzenden Ausführungen ergibt sich keine Änderung im Bewertungsergebnis.</p> |

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p><i>„Es wird davon ausgegangen, dass die Klassifikation als UE von besonderem Interesse unabhängig des Schweregrades erfolgte.</i></p> <p><i>Die Rationale für Auswahl der UE von besonderem Interesse ist durch den pU nicht näher dargelegt.“</i></p> <p><i>„Die Rationale für Auswahl der UE von besonderem Interesse ist durch den pU nicht näher dargelegt“</i></p> <p>Als UEs und SUEs von besonderem Interesse für FF/VI sind in SLS Asthma solche definiert, die auf Grund der bekannten pharmakologischen Wirkung von ICS und/oder LABA assoziiert sind, unabhängig davon, ob diese explizit für FF und/oder VI beschrieben wurden ((²²Woodcock, 2017), CSR SLS Asthma).</p> | |
| <p><u>Gesamtrate der SUEs von besonderem Interesse</u></p> <p>Auf S.93 der Bewertung stellt der G-BA fest:</p> <p><i>„Die Gesamtrate an Patienten mit mindestens einem SUE von besonderem Interesse [in der SLS Asthma] wurde vom pU jedoch nicht berichtet.“</i></p> <p>Die Auswertungen befinden sich in Tabelle 3.98 im beigegeführten Referenzdokument (¹⁷GSK, 2018). Zwischen den Gruppen sind keine signifikanten Unterschiede zu beobachten.</p> | <p>Aus den nachgereichten Auswertungen ergibt sich keine Änderung im Bewertungsergebnis.</p> |

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p><u>Schweregrad UE und UE von besonderem Interesse</u></p> <p>Der G-BA stellt in seiner Bewertung auf S.40 fest:</p> <p>In den Studien HZA113091 und 2013 „<i>wurden die Ergebnisse der UE nicht differenziert nach Schweregrad berichtet.</i>“</p> <p>Des Weiteren ergänzt der G-BA auf S.43 seiner Bewertung bezüglich der UEs von besonderem Interesse:</p> <p><i>„Die Patientenrelevanz einiger UE [von besonderem Interesse] ist aufgrund fehlender Angaben zum Schweregrad bzw. Reversibilität und zur zugrundeliegenden Definition unklar“</i></p> <p>Die Kategorie der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ist eine international anerkannte, regulatorische Definition und hat daher eine Standardbedeutung für ein bestimmtes Ereignis. Diese ermöglicht es, die Schwere eines Ereignisses richtig zu verstehen. Der vom G-BA genannte Schweregrad unterliegt jedoch keinen standardisierten Definitionen und die Feststellung, ob ein Ereignis moderat oder schwerwiegend ist, beruht auf der individuellen Interpretation durch den <i>Berichtenden (reporter)</i>. Die Beurteilung der Schwere eines Ereignisses durch einzelne</p> | <p>Aus den nachgereichten Angaben ergibt sich keine Änderung im Bewertungsergebnis.</p> |

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Berichtende (<i>reporter</i>) kann durch deren Erfahrung und der Häufigkeit, wie oft diese auf solche Ereignisse gestoßen sind, beeinflusst werden. GSK ist daher der Ansicht, dass die Darstellung der UE-Daten gemäß anerkannten Schweregraden angemessen und aussagekräftig ist. Dennoch stellt GSK die vom G-BA gewünschtem Schweregrad-Informationen dar. Bei der Interpretation von Ereignissen, die nach Schweregrad gegliedert wurden, ist aus den oben genannten Gründen Vorsicht geboten.</p> <p>Die im Dossier nicht dargestellten Angaben zum Schweregrad der UEs sowie UEs von besonderem Interesse werden hiermit nachgereicht (siehe Referenzdokument ((²³GSK, 2018) Tabellen 3.38 und 3.39; (²⁴GSK, 2018) Tabellen 3.39 und 3.40)). Zwischen den Behandlungsgruppen lassen sich nur geringe Unterschiede bezüglich des Schweregrads feststellen.</p> | |
| <p><u>EQ-5D-VAS</u></p> <p>Bezüglich des EQ-5D-VAS in der SLS Asthma stellt der G-BA in seiner Bewertung auf S.68 fest:</p> <p><i>„Im Vergleich zu Baseline verbesserte sich der Gesundheitszustand basierend auf der EQ-5D-VAS in der Interventionsgruppe um 4,0 Punkte und in der Kontrollgruppe um 2,3 Punkte. Der Unterschied ist statistisch signifikant. Der Effekt</i></p> | <p>Die nachgereichten Auswertungen wurden im Amendment bewertet. Aus ihnen ergibt sich jedoch keine Änderung im Bewertungsergebnis.</p> |

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p><i>liegt jedoch basierend auf Hedges' g unterhalb der Relevanzschwelle von 0,2. Informationen zu EQ-5D-VAS-Baselinewerten der ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA konnten nicht identifiziert werden.“</i></p> <p>Die im Dossier nicht dargestellten Baselinewerte des EQ-5D-VAS werden hiermit zusammen mit den Berechnungen zu Hedges' g nachgereicht (siehe Referenzdokument (¹⁷GSK, 2018) Tabellen 2.134 und 2.135). Auf Basis des Hedges' g lassen sich keine klinisch relevanten Unterschiede des EQ-5D-VAS feststellen.</p> | |
| <p><u>Bibliografische Literaturrecherche</u></p> <p>In seiner Bewertung stellt der G-BA auf S.12 fest: <i>„Mit Ausnahme des Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) und Embase wurden die relevanten bibliographischen Datenbanken, HTA-Datenbanken und Leitlinienquellen berücksichtigt.“</i></p> <p>In der Dokumentvorlage „Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V (für mit Festbetragsarzneimitteln pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Arzneimittel)“ definiert der G-BA auf S. 19 folgendes Vorgehen:</p> <p><i>„Für Einzelstudien und systematische Übersichten: Mindestens eine Suche in der Datenbank Medline mit Darlegung</i></p> | <p>Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.</p> |

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p><i>der Suchstrategie, des Datenbankanbieters und des Datums der Recherche, der Treffer, Angabe von Ein- und Ausschlusskriterien, Bewertung der Treffer anhand der benannten Ein- und Ausschlusskriterien in tabellarischer Form für die im Volltext gesichteten Publikationen, siehe Tabelle 3-27, Darstellung einer Übersicht in Form eines Flussdiagramms (analog dem PRISMA-Statement: http://www.prisma-statement.org/statement.htm“</i></p> <p>Da der G-BA in der angegebenen Vorgehensweise zur bibliografischen Literaturrecherche lediglich auf die Datenbank Medline verweist, wurde auf weitere Recherchen im Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) sowie in Embase verzichtet.</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |

Literaturverzeichnis

1. GSK, GlaxoSmithKline. Relvar Ellipta 92 Mikrogramm/22 Mikrogramm2018 04.06.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/015000>.
2. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V und Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V2014 08.01.2018. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1947/>.
3. New JP, Bakerly ND, Leather D, Woodcock A. Obtaining real-world evidence: the Salford Lung Study. *Thorax*. 2014;thoraxjnl-2014-205259.
4. Roland M, Torgerson DJ. Understanding controlled trials: What are pragmatic trials? *BMJ: British Medical Journal*. 1998;316(7127):285.
5. Willich SN. Randomisierte kontrollierte Studien: Pragmatische Ansätze erforderlich. *Dtsch Arztebl*. 2006;103(39):2524-9.
6. Travers J, Marsh S, Williams M, Weatherall M, Caldwell B, Shirtcliffe P, et al. External validity of randomised controlled trials in asthma: to whom do the results of the trials apply? *Thorax*. 2007;62(3):219-23.
7. Herland K, Akselsen J-P, Skjønsberg OH, Bjermer L. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger “real life” population of patients with obstructive lung disease? *Respiratory medicine*. 2005;99(1):11-9.
8. GINA, Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention2018 19.04.2018. Available from: <http://ginasthma.org/download/832/>.
9. Buhl R, Bals R, Baur, Berdel D, Criée C-P, Gappa M, et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma (AWMF-Registernummer 020-009)2017 21.11.2017. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-009.html>.
10. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific quality of life questionnaire. *Journal of clinical epidemiology*. 1994;47(1):81-7.
11. Wyrwich KW, Tierney WM, Wolinsky FD. Using the standard error of measurement to identify important changes on the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Quality of Life Research*. 2002;11(1):1-7.
12. Juniper E. Asthma Quality Of Life Questionnaires (AQLQ, AQLQ (S), MiniAQLQ and Acute AQLQ Background, Administration and analysis. *Qoltech: United Kingdom*. 2012.
13. Bateman ED, Esser D, Chirila C, Fernandez M, Fowler A, Moroni-Zentgraf P, et al. Magnitude of effect of asthma treatments on Asthma Quality of Life Questionnaire and Asthma Control Questionnaire scores: Systematic review and network meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;136(4):914-22.
14. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels† R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *European Respiratory Journal*. 2005;26(5):819-28.
15. Wyrwich KW, Ireland AM, Navaratnam P, Nolte H, Gates DF. Validation of the AQLQ12+ among adolescents and adults with persistent asthma. *Quality of Life Research*. 2011;20(6):903-12.
16. Wyrwich KW, Khan SA, Navaratnam P, Nolte H, Gates DF. Validation and agreement across four versions of the asthma control questionnaire in patients with persistent asthma. *Respiratory medicine*. 2011;105(5):698-712.

17. GSK, GlaxoSmithKline. HZA115150 (SLS Asthma) - zusätzliche Auswertungen. 2018 18.05.2018.
18. GSK, GlaxoSmithKline. HZA113091 - zusätzliche Auswertungen zum AQLQ. 2018 21.05.2018.
19. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2017-B-150 ; Fluticason / Vilanterol zur Behandlung von Asthma / COPD. 2017 06.11.2017.
20. GSK, GlaxoSmithKline. Beratungsanfrage Relvar Ellipta, Indkationsgebiet Asthma / COPD. 2017 24.07.2017.
21. GSK, GlaxoSmithKline. Beispiele Dokumentation Exazerbationen 2018.
22. Woodcock A, Vestbo J, Bakerly ND, New J, Gibson JM, McCorkindale S, et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017;390(10109):2247-55.
23. GSK, GlaxoSmithKline. 201378- zusätzliche Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen. 2018 31.05.2018.
24. GSK, GlaxoSmithKline. HZA113091 - zusätzliche Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen. 2018 31.05.2018.

5.2 Stellungnahme der Novartis GmbH

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 05.06.2018 |
| Stellungnahme zu | Fluticasonfuorat / Vilanterol Trifenatat |
| Stellungnahme von | Novartis Pharma GmbH |

Am 15.02.2018 hat ein Verfahren der Nutzenbewertung (erneute Nutzenbewertung §14 Verfo) nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Fluticasonfuraot/Vilanterol (Handelsname Relvar Ellipta®) im Sinne einer therapeutischen Verbesserung nach §35 Abs.1b Satz 1 begonnen. Der Unterausschuss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens mit Wirkung zum 15. Mai 2018 beschlossen und die Nutzenbewertung des Wirkstoffes in den Tragenden Gründen zum Beschluss im Internet veröffentlicht.

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung gibt der G-BA den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen gemäß § 92 Abs. 3a SGB V Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Die Novartis Pharma GmbH ist ein betroffenes Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V, das selbst bzw. über konzernverbundene Unternehmen Zulassungen für Substanzen aus dem gleichen Indikationsgebiet zur Behandlung des schweren oder persistierenden Asthma bronchiale hat, sowie weitere Wirkstoffe zur Behandlung von Asthma entwickelt, die von einer entsprechenden Nutzenbewertung betroffen wären.

Als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V nimmt die Novartis Pharma GmbH zu folgendem Punkt Stellung:

1. Validierung des klinisch relevanten Schwellenwerts (MID) in Responderanalysen des Endpunktes AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Validierung der „Minimal Important Difference“ (MID) in Responderanalysen des AQLQ (S) und AQLQ 12+.</p> <p>Auf den Seiten 7 und 8, sowie Seiten 38 bis 40 der Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA werden die benannten Instrumente zur Ermittlung der asthmabezogenen Lebensqualität der Patienten zwar als valide beurteilt, nicht jedoch die die Ergebnisdarstellung einer Responderanalyse mit der Responseschwelle MID von 0,5. Diese Aussage wird begründet mit statistischen Ausführungen und Unsicherheiten zur MID basierend auf einer vom G-BA angeführten Publikation nach Wyrwich et al, 2002 (1), obwohl in deren Studie die Werte für die 4 Einzeldomänen als ähnlich denen der Originalversionen ermittelt wurden.</p> <p>Novartis sieht den AQLQ und seine Modifikationen als AQLQ(S) und AQLQ12+ als weithin anerkannte und bestätigte Instrumente zur Ermittlung der Lebensqualität, inklusive seiner vom originalen Verfasser Juniper et al, 1994 (2) entwickelten MID in Responderanalysen.</p> <p>Der MID-Wert von 0,5 ist die mittlere Veränderung pro abgefragtem Item für das gesamte Instrument auf einer Skala von 1-7 und ist äquivalent zu einer mittleren Veränderung > 8 Punkte auf einer Skala von 0-100. Wilson et al (3) führten 2012 eine systematische Literaturrecherche zu asthmabezogenen Messverfahren der Lebensqualität durch, um auf der Evidenzbasis ein standardisiertes Messverfahren zur Ermittlung der asthmabezogenen Lebensqualität für die klinische Forschung zu identifizieren. Die Autoren schlussfolgerten, dass der AQLQ und AQLQ(S) unter den 17 analysierten Messinstrumenten sensitiv bezüglich klinischer Veränderungen bei individuellen Patienten ansprache und verlässlich sei, sowie eines der</p> | <p>Beim AQLQ gelangt der G-BA nach Auswertung des Stellungnahmeverfahrens in Anbetracht der methodischen Diskussion über die Bemessung der klinischen Relevanz anhand einer Responderschwelle von 0,5 zu dem Ergebnis, die Responderschwelle von 0,5 unter Berücksichtigung ihrer Etablierung und im vorliegenden Fall auch Präspezifizierung trotz aller dargelegten methodischen Einschränkungen, die auch durch die vom Stellungnehmer vorgelegten Literatur nicht ausgeräumt werden können, in der Ergebnisbewertung zu diskutieren.</p> <p>In der SLS Asthma zeigen sich in den Responderanalysen unter Zugrundlegung einer MID von 0,5 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von FF/VI. Die Differenz zwischen den Responderraten im FF/VI- und Vergleichsarm betrug jedoch nur 10 % (50 versus 40 %).</p> <p>In der für die übliche Behandlungssituation repräsentativen und relevanten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ICS-Monotherapie als Erhaltungstherapie vor Studienbeginn zeigte sich kein signifikanter Unterschied.</p> <p>Zum Vergleich der Mittelwertsdifferenzen in der Veränderung im AQLQ(S) zwischen den Gruppen in der SLS-Asthma:</p> <p>Von 90 % der Patientinnen und Patienten mit einer Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA lagen Angaben zum AQLQ(S) nach 52 Wochen vor. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt in der Veränderung im Gesamtscore und den Domänen des AQLQ(S) zugunsten FF/VI.</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>wenigen Messverfahren mit einer empfohlenen definierten Responseschwelle.</p> <p>Die Zulassungsbehörde der USA, die FDA, bezeichnet im Zulassungsverfahren zum Wirkstoff Benralizumab die Verwendung der im Vergleich zum AQLQ modifizierten AQLQ(S) und AQLQ 12+ als validierte Instrumente, mit validiertem etabliertem MID und ihre Verwendung als angemessen und sinnvoll (4). Aufgrund ihrer Bekanntheit in der klinischen Praxis empfahl der FDA-Bericht diese patientenberichtete Lebensqualität in die Fachinformation für Ärzte aufzunehmen.</p> <p>Aufgrund der beschriebenen Eigenschaften ist der AQLQ bis 2014 bereits in 54 kontrollierten randomisierten Studien verwendet worden und sein klarer „cut-off“ für eine klinisch relevante MID empfohlen.</p> <p>Aus der Evidenzanalyse verschiedener Asthmabehandlungen in diesen klinischen Studien wurde die Responseschwelle von 0,5 zumeist erreicht und diese Schwelle als geeignet beschrieben. Aus den Beobachtungen lässt sich schließen, dass die Erreichung eines MID-Wertes von 0,5 schon herausfordernd ist, und eine potentielle Erhöhung auf 1,0 – nach Juniper als moderate Änderung bezeichnet- zu falsch negativen klinischen Ergebnis führen würde (5). Die Autoren dieser Recherche und Netzwerk-Metaanalyse empfehlen hier sogar die Responderanalyse für den Endpunkt AQLQ.</p> <p>Trotz der Limitationen der Validierungsstudie mit einer kleinen Patientenzahl haben andere Autoren die psychometrischen Eigenschaften des Instrumentes bei zahlreichen Patienten beurteilt. Neben Wyrwich et al haben z.B. auch Everhart et al in 2010 (6) in ihrer Studie mit 91 Patienten den AQLQ(S) als verlässlichen Fragebogen zur Lebensqualität der Asthmapatienten validiert.</p> | <p>Basierend auf Hedges´g wird die Größe des Effektes im Gesamtscore als klinisch relevant bewertet (Hedges´g 0,29 [95% KI 0,21; 0,37]). Für die einzelnen Domänen liegen die Effekte gemessen am Konfidenzintervall des Hedges´g allerdings nicht oberhalb der Relevanzgrenze von 0,2.</p> <p>Beim Vergleich der Mittelwertsdifferenzen liegt die Größe des Effektschätzers im Gesamtwert bei nur 0,29, was allgemein einem kleinen Effekt entspricht.</p> <p>Unabhängig davon wird das Verzerrungspotential bei den AQLQ-Ergebnissen aufgrund des offenen, unverblindeten Studiendesigns als hoch bewertet.</p> <p>Beim Endpunkt Lebensqualität zeigte auch die Studie HZA 113091 statistisch signifikante Unterschiede in den Responderanalysen. Die Differenz zwischen den Responderaten im FF/VI- und Vergleichsarm betrug jedoch für den AQLQ unter Zugrundelegung einer MID von 0,5 nur 7 % (39 versus 32 %).</p> <p>Keine relevanten Unterschiede zeigten sich hingegen in den Mittelwertsdifferenzen in der Veränderung im AQLQ (vgl. Amendment Abschnitt 4.2.2).</p> <p>Insgesamt weisen die Ergebnisse beim Endpunkt Lebensqualität (AQLQ) unabhängig von der klinischen Relevanz kein therapeutisch bedeutsames Ausmaß auf. Das hohe Verzerrungspotenzial der SLS Asthma ist auch bei diesem Endpunkt zu berücksichtigen. Vorteile in den Mittelwertsdifferenzen über der klinischen Relevanzschwelle zeigten sich ausschließlich in der SLS Asthma.</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Der Original-AQLQ von 1992 leitete eine ankerbasierte Responderchwelle aus 39 Patienten ab, Wyrwich et al nutzten mit der 1 SEM-Methode ein verteilungsbasiertes Kriterium bei Ergebnissen mit 198 Patienten, um die originale MID des AQLQ zu replizieren bzw. zu bestätigen. Die Autoren selbst erwähnen in ihrer Publikation, dass dieses die dritte, dieses Kriterium unterstützende Studie sei. Die Konsistenz dieser Ergebnisse mit der Originalstudie von Juniper führte zu einer Akzeptanz und großen Verbreitung dieser Responderdefinition. Der Responsewert von 0,5 ist auch in zahlreichen Studien zur Ermittlung der Differenz zwischen Patientengruppen verwendet worden.</p> <p>Zusammenfassend vertritt Novartis die Meinung, dass die MID von 0,5 in Responderanalysen des AQLQ und seiner modifizierten Versionen AQLQ(S) und AQLQ12+ eine weitreichende Akzeptanz unter Wissenschaftlern und Zulassungsbehörden erfährt und eine valide Beurteilung des klinischen Behandlungserfolges hinsichtlich der Lebensqualität von Asthmapatienten darstellt. Novartis unterstützt die weitere Verwendung der MID von 0,5 in Responderanalysen der AQLQ (S) und AQLQ12+ -Fragebogenergebnisse zur Darstellung der Gruppenunterschiede in Nutzenbewertungen des G-BA.</p> | <p>Zu den zitierten Literaturstellen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bei Juniper 1994 handelt es sich um die sehr kleine ankerbasierte Validierungsstudie der MID, die in der Studienbewertung durch den G-BA kritisch diskutiert wurde. - Wyrwich 2002 ermittelt in seiner verteilungsbasierten Validierungsstudie ausschließlich eine MID für drei der vier Einzeldomänen, mit der sich der G-BA in seiner Studienbewertung ebenfalls kritisch auseinandergesetzt hat. - Die zitierte Publikation von Wilson et al. stellt eine Bewertung von Lebensqualitätsinstrumenten in der Indikation Asthma unter methodischen Gesichtspunkten dar. Die Autoren erkennen die guten psychometrischen Eigenschaften des AQLQ an, kritisieren jedoch methodische Aspekte bei der Herleitung der MID und eine schwache Evidenz und konstatieren: „Weaknesses include [...] the lack of research to validate (or modify) the conventionally accepted MCID value as a criterion for assessing improvement at either the individual or group level.“ (Wilson 2012). - FDA erkennt den AQLQ als relevanten Endpunkt an (CDER 2017). In dem Dokument erfolgt jedoch keine methodisch differenzierte Auseinandersetzung mit der MID von 0,5. - Bezüglich der Studie von Bateman 2015 siehe Bewertung der Stellungnahme von GSK. Die Studie von Everhart 2010 befasst sich nicht mit dem Thema MID. <p>Aus den nachgereichten Literaturstellen ergibt sich auch unter</p> |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|
| | Zugrundlegung einer MID von 0,5 keine Änderung im Bewertungsergebnis. |
| | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |

Literaturverzeichnis

1. Wyrwich KW, Tierney WM, Wolinsky FD. Using the standard error of measurement to identify important changes on the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Quality of Life Research* 2002; 11:1-7
2. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific quality of life instrument. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 81-87
3. Wilson SR, Rand CS, Cabana MD, Foggs MB, Halterman JS, Olson L, Vollmer WM, Wright RJ, Taggart V. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Mar;129(3 Suppl):S88-123
4. CDER- Center for Drug Review: Clinical review Benralizumab, 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761070Orig1s000MedR.pdf
5. Bateman ED, Esser D, Chirila C, Fernandez M, Fowler A, Moroni-Zentgraf P, FitzGerald JM. Magnitude of effect of asthma treatments on Asthma Quality of Life Questionnaire and Asthma Control Questionnaire scores: Systematic review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Oct;136(4):914-22
6. Everhart RS, Smyth JM, Santuzzi AM, Fiese BH. Validation of the Asthma Quality of Life Questionnaire with momentary assessments of symptoms and functional limitations in patient daily life. *Respir Care*. 2010 Apr;55(4):427-32

5.3 Stellungnahme des vfa

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 05.06.2018 |
| Stellungnahme zu | Fluticasonfuroat/Vilanterol-Trifenatat (Relvar Ellipta®) |
| Stellungnahme von | <i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15.05.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für die Fixkombination Fluticasonfuroat/Vilanterol-Trifenat (Relvar Ellipta) von GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG veröffentlicht.</p> <p>Die Fixkombination Fluticasonfuroat/Vilanterol-Trifenat ist u.a. zugelassen für die regelmäßige Behandlung von Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, bei denen ein Kombinationspräparat (langwirksamer Beta2-Agonist und inhalatives Kortikosteroid) angezeigt ist: Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und einer Bedarfsmedikation mit inhalativen kurzwirksamen Beta2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind bzw. Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta2-Agonisten bereits ausreichend eingestellt sind.</p> <p>Die Wirkstoffkombination wurde vom G-BA bereits im Jahr 2014 bewertet. Der G-BA stellte dabei fest, dass ein medizinischer Zusatznutzen als therapeutische Verbesserung entsprechend § 35 Absatz 1b Satz 1 bis 5 SGB V als nicht belegt gilt. Das Arzneimittel wurde infolge der bestehenden Festbetragsgruppe "Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1" in Stufe 3 eingeordnet. Die erneute Nutzenbewertung wurde nun auf Antrags des Herstellers wegen Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse durchgeführt. Hierfür wurde ein Dossier für die mit Festbetragsarzneimitteln pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Arzneimittel gemäß 5. Kapitel Anlage VI der VerfO eingereicht.</p> <p>Der G-BA veröffentlichte in Folge der Nutzenbewertung seinen</p> | |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Nicht-Änderung der Festbetrageingruppierung. Darin stellt der G-BA fest, dass der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens als therapeutische Verbesserung nicht erbracht worden ist.</p> <p>Demnach hat der Hersteller für das von der Nutzenbewertung betroffene Anwendungsgebiet "Asthma bronchiale" gegenüber den Wirkstoffen der Festbetragsgruppe vier Studien vorgelegt. In seiner Bewertung kommt der G-BA zur Schlussfolgerung, dass für den Endpunkt Asthma-Symptomatik in einer von vier Studien ein statistisch signifikanter Vorteil nachgewiesen worden ist. Diese Studie habe jedoch laut G-BA zusätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung und den Therapiewechseln.</p> <p>Insgesamt lägen daher nach Auffassung des G-BA keine für eine therapeutische Verbesserung hinreichend aussagekräftigen Studiendaten vor, die es rechtfertigen würden, dass Fluticasonfuroat/Vilanterol-Trifenatat als zweckmäßige Therapie regelmäßig den anderen Arzneimitteln der Festbetragsgruppe vorzuziehen wäre.</p> | |
| <p>Ausschluss der Vorteile in der Lebensqualität ist nicht nachvollziehbar</p> <p>Dem Dossier des Herstellers ist zu entnehmen, dass für den Endpunkt Lebensqualität (gemessen mit dem Instrument AQLQ(S)) anhand der Responderanalysen statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für die Studien HZA115150 (SLS Asthma) und HZA113091 vorliegen.</p> | <p>Beim AQLQ gelangt der G-BA nach Auswertung des Stellungnahmeverfahrens in Anbetracht der methodischen Diskussion über die Bemessung der klinischen Relevanz anhand einer Responderschwelle von 0,5 zu dem Ergebnis, die Responderschwelle von 0,5 unter Berücksichtigung ihrer Etablierung und im vorliegenden Fall auch Präspezifizierung trotz aller dargelegten methodischen Einschränkungen, die auch durch die vom Stellungnehmer vorgelegten Literatur nicht ausgeräumt werden können, in der Ergebnisbewertung</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Für die aus den Responderanalysen (mit einer Responderschwelle von 0,5 Punkten) zur Lebensqualität wird jedoch vom G-BA kein therapierelevanter Vorteil abgeleitet. Der G-BA konstatiert aufgrund von Unsicherheiten die verwendete Responderschwelle als nicht ausreichend validiert. Die Responderanalysen von 0,5 wurde vom G-BA daher nicht akzeptiert. Stattdessen wurden bei Verfügbarkeit Analysen zur mittleren AQLQ-Veränderung mit der Ableitung der Relevanz des Effektes anhand des sehr konservativen Ansatzes anhand von Hedges' g mit einer Irrelevanzschwelle von 0,2 sowie einer Verschiebung der Nullhypothese herangezogen.</p> <p>Diese Vorgehensweise ist nach Auffassung des vfa nicht nachvollziehbar und nicht sachgerecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Ablehnung der Responderanalysen von 0,5 Punkten steht im Widerspruch zur Feststellung der Zulassungsbehörde (EMA), die diesen Schwellenwert akzeptiert (siehe EMA/CHMP/187802/2018 sowie EMA/282960/2013). • Die Ablehnung der Responderanalysen von 0,5 Punkten steht auch im Widerspruch zur Feststellung anderer HTA-Organisation wie der Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). So wird in der Bewertung zum Wirkstoff Reslizumab durch die CADTH auf die geringfügigen Unterschiede zwischen AQLQ und AQLQ(S) sowie die sehr hohe Korrelation ($r = 0.99$) zwischen den beiden Versionen hingewiesen. Zugleich wird festgestellt, dass auch für AQLQ(S) eine MID-Schwelle von 0,5 Punkten gilt: "<i>The MCID for the AQLQs has been determined to be a cut point of 0.5</i>" (siehe https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK476090/#app5.s3). • Die Vorgehensweise des G-BA ist schließlich nicht | <p>zu diskutieren.</p> <p>In der SLS Asthma zeigen sich in den Responderanalysen unter Zugrundlegung einer MID von 0,5 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von FF/VI. Die Differenz zwischen den Responderraten im FF/VI- und Vergleichsarm betrug jedoch nur 10 % (50 versus 40 %).</p> <p>In der für die übliche Behandlungssituation repräsentativen und relevanten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ICS-Monotherapie als Erhaltungstherapie vor Studienbeginn zeigte sich kein signifikanter Unterschied.</p> <p>Zum Vergleich der Mittelwertsdifferenzen in der Veränderung im AQLQ(S) zwischen den Gruppen in der SLS-Asthma:</p> <p>Von 90 % der Patientinnen und Patienten mit einer Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA lagen Angaben zum AQLQ(S) nach 52 Wochen vor. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt in der Veränderung im Gesamtscore und den Domänen des AQLQ(S) zugunsten FF/VI. Basierend auf Hedges' g wird die Größe des Effektes im Gesamtscore als klinisch relevant bewertet (Hedges' g 0,29 [95% KI 0,21; 0,37]). Für die einzelnen Domänen liegen die Effekte gemessen am Konfidenzintervall des Hedges' g allerdings nicht oberhalb der Relevanzgrenze von 0,2.</p> <p>Beim Vergleich der Mittelwertsdifferenzen liegt die Größe des Effektschätzers im Gesamtwert bei nur 0,29, was allgemein einem kleinen Effekt entspricht.</p> <p>Unabhängig davon wird das Verzerrungspotential bei den AQLQ-</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>nachvollziehbar, da sie im Widerspruch zur eigenen Bewertungspraxis steht. So ist dem Beschluss vom 6. Juli 2017 zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Reslizumab zu entnehmen, dass der G-BA für den Fragebogen AQLQ die vorgelegten Responderanalysen mit einem Schwellenwert von 0,5 Punkten akzeptiert und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen hat.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es ist insgesamt festzustellen, dass in der Nutzenbewertung des G-BA seit Kurzem offensichtlich neue und sehr strenge Bewertungsmaßstäbe an die Validierungsstudien für die Responderschwellen (MIDs) gestellt werden. Diese neuen Maßstäbe sind jedoch weder transparent, noch wurden sie mit einer nachvollziehbaren Begründung bzw. Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse eingeführt. Zugleich führt die Anwendung neuer Bewertungsmaßstäbe für Responder-Analysen häufig zum Ausweichen des G-BA auf einen deutlich konservativeren Ansatz (Hedges' g mit einer Irrelevanzschwelle von 0,2 sowie einer Verschiebung der Nullhypothese) und damit zu einer systematisch höheren Hürde für das Aufzeigen der Effekte bei patientenberichteten Endpunkten und damit auch bei der Lebensqualität. <p>Die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile in der Lebensqualität in zwei Studien sind daher nach in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> | <p>Ergebnissen aufgrund des offenen, unverblindeten Studiendesigns als hoch bewertet.</p> <p>Beim Endpunkt Lebensqualität zeigte auch die Studie HZA 113091 statistisch signifikante Unterschiede in den Responderanalysen. Die Differenz zwischen den Responderraten im FF/VI- und Vergleichsarm betrug jedoch für den AQLQ unter Zugrundelegung einer MID von 0,5 nur 7 % (39 versus 32 %).</p> <p>Keine relevanten Unterschiede zeigten sich hingegen in den Mittelwertsdifferenzen in der Veränderung im AQLQ (vgl. Amendment Abschnitt 4.2.2).</p> <p>Insgesamt weisen die Ergebnisse beim Endpunkt Lebensqualität (AQLQ) unabhängig von der klinischen Relevanz kein therapeutisch bedeutsames Ausmaß auf. Das hohe Verzerrungspotenzial der SLS Asthma ist auch bei diesem Endpunkt zu berücksichtigen. Vorteile in den Mittelwertsdifferenzen über der klinischen Relevanzschwelle zeigten sich ausschließlich in der SLS Asthma.</p> <p>Hinsichtlich der Verweise auf Zulassungsbehörden/HTA-Organisationen ist in den zitierten Dokumenten keine weitere methodisch differenzierte Auseinandersetzung mit der MID von 0,5 ersichtlich.</p> <p>Im Beschluss zu Nutzenbewertung des Wirkstoffs Reslizumab vom 06.07.2017 wurden die Responderanalysen zum AQLQ basierend auf einer MID von 0,5 Punkten dargestellt, konnten jedoch in dem Verfahren bereits aufgrund der Art der Erhebung des AQLQ in der</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| | Studie nicht valide interpretiert werden. |
| <p>Keine nachvollziehbaren Kriterien für das Erreichen einer therapeutischen Verbesserung</p> <p>Die vom Hersteller im Dossier gezeigten positiven Effekte beim Asthma-Kontrollstatus werden vom G-BA zwar berücksichtigt, reichen jedoch laut G-BA nicht aus, um eine therapeutische Verbesserung aufzeigen zu können, da ausschließlich in einer der vier Studien ein solcher Vorteil gezeigt wurde. Zudem habe die Studie ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung und aufgrund von Therapiewechseln.</p> <p>Kritisch festzustellen ist jedoch, dass der G-BA in seiner Bewertung die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile bei gesundheitsbezogener Lebensqualität (siehe oben) sowie die Vorteile bei Notfallmedikation nicht berücksichtigt. Ebenso unberücksichtigt blieb die die Größe der jeweiligen Studien.</p> <p>Schließlich lassen sich aus der Beurteilung des G-BA keine nachvollziehbaren Kriterien ableiten, die der G-BA für das Erreichen einer therapeutischen Verbesserung voraussetzen würde.</p> | <p>Gemäß 4. Kap. § 27 Abs. 4 VerfO soll die therapeutische Verbesserung in randomisierten, verblindeten und kontrollierten direkten Vergleichsstudien, deren Methodik internationalen Standards entspricht, nachgewiesen sein und ein therapeutisch bedeutsames Ausmaß aufweisen. Sie sollen an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sein, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind. Sie sollen gegenüber Standardmitteln der Vergleichsgruppe durchgeführt werden, um die mögliche Überlegenheit der therapeutischen Verbesserung mit ausreichender Sicherheit prüfen zu können.</p> <p>In begründeten Fällen können andere hinreichend aussage- und beweiskräftige Studien herangezogen werden.</p> <p>Der G-BA hat die Aussage- und Beweiskraft der einzelnen Studien zu bewerten, nachdem er ihr Design, ihre Ziele und ihre Vergleichbarkeit überprüft und qualifiziert hat (vgl. BSG, Urt. v. 1.3.2011 – B 1 KR 7/10 R, Rn. 68).</p> <p>In der Gesamtbetrachtung aller Studienergebnisse liegt gemäß § 35 Abs. 1b SGB V keine therapeutische Verbesserung vor, da nicht belegt wurde, dass die Kombination FF/VI einen therapielevanten höheren Nutzen als andere Arzneimittel dieser Wirkstoffgruppe hat und deshalb als zweckmäßige Therapie regelmäßig oder auch für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe vorzuziehen ist.</p> <p>Die Schlussfolgerung, dass alle anderen Wirkstoffe der Festbetragsgruppe im Vergleich zu FF/VI generell oder bezogen auf bestimmte Patientenpopulationen als unzweckmäßig einzustufen sind,</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|
| | <p>kann aus dem vorliegenden Studienmaterial nicht gezogen werden.</p> <p>Hinsichtlich des Endpunktes Notfallmedikation ist darauf hinzuweisen, dass dieser nicht als bewertungsrelevant eingestuft wurde, da der Nachweis der Validität dieses Endpunktes in der vorliegenden Operationalisierung als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt (z.B. Atemnot, Engegefühl) nicht vorliegt.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |

Literatur:

5.4 Stellungnahme der IFG GmbH, Dr. Beck

| | |
|-------------------|---|
| Datum | << 05.06.2018 >> |
| Stellungnahme zu | << Fluticasonfuorat/Vilanterol >> |
| Stellungnahme von | << <i>Dr. med. Ekkehard Beck, IFG GmbH</i> >> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: IFG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Die wichtigen und statistisch relevanten Vorteile von Flu/VI sind vor allem in einer praxisnahen offenen Interventionsstudie SLS und dort besonders in der alltäglichen Asthma-Kontrolle (ACT) zum Tragen gekommen.</p> <p>Dies wiegt m.E. besonders schwer, beeinflusst es doch gerade mit der Symptomlast die häufigste und nachhaltigste Burden of disease der Patienten und somit ihre Fähigkeit, am täglichen Leben mit einer chronischen Erkrankung wenig gestört teilhaben zu können.</p> <p>Der G-BA kritisiert den offenen Charakter der Studie und die damit verbundene Gefahr von deutlichen Verzerrungen der Ergebnisse.</p> <p>Natürlich hat dieses besondere Studiendesign in seiner Mischung von Intervention und Beobachtung seine unvermeidbaren Schwächen. Diese werden aber durchaus kompensiert durch ein sehr hohes Ausmaß an Transparenz der alltäglichen therapeutischen Situationen, wie wir sie bisher mit dieser Verlässlichkeit nicht kannten. Der Preis der Offenheit ist natürlich das Wissen von Patient und Therapeut um die Zuordnung mit all seinen emotionalen Bias-Möglichkeiten, aber es ist gleichzeitig die Voraussetzung für ein gelebtes und in diesem Ausmaß bisher beispielloses Real-Life-Format. Dies lässt den artifiziellen Laborcharakter einer solchen Langzeit-Studie merklich schwinden, und man gewinnt deutlich verlässlichere Eindrücke zur wirklichen Adhärenz von Patienten bezüglich des Einnahmeverhaltens ihres Medikaments.</p> <p>Der Netzcharakter einer ganzen Region und reale Arzneimittelverschreibungen mindern das Bias der zeitlich begrenzten Disziplinierung der Patienten durch sonst übliche Studienregularien und erlauben einen viel weniger verzerrten Blick auf reales Einnahmeverhalten der Patienten.</p> | <p>Siehe Bewertung der Stellungnahme von GSK.</p> <p>Soweit im Stellungnahmeverfahren eingebracht wurde, dass die einmal tägliche Gabe von FF/VI einen therapeutischen Vorteil darstelle, so wurde im Rahmen der mündlichen Anhörung von den Stellungnehmern auch ausgeführt, dass es sich um eine individuelle Therapieentscheidung handele und Arzneimittel zur zweimal täglichen Gabe ebenfalls einen festen Stellenwert in der Asthma-Behandlung hätten. Es ergibt sich auch insoweit kein Alleinstellungsmerkmal für FF/VI.</p> |

Stellungnehmer: IFG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Wenn ein Medikament unter solchen Bedingungen eine alltägliche Symptomverbesserung gegenüber anderen zeigt, ist dies mit großer Wahrscheinlichkeit auch auf eine bessere Adhärenz der Betroffenen zurückzuführen. Dies kann u.a. durch den Fixkombi-Charakter und die Einmalgabe bewirkt werden.</p> <p>Kritisiert wird auch der relativ hohe Anteil von Therapiewechslern von Flu/Vi zu anderen Kombinationen.</p> <p>Dies spiegelt nach meiner täglichen Erfahrung in einer Praxis die ganz normale Situation wider, dass Patienten unmittelbar nach einer Medikamentenneueinstellung deutlich kritischer und mit höherem Wechselwillen reagieren als jene mit langer erfolgreicher Therapie.</p> <p>Zusammenfassend ist für mich die Überlegenheit von Flu/Vi im Grad der Asthma-Kontrolle (Symptomlast) in einer das reale Leben sehr stark reflektierenden Studie ein starkes Indiz für eine ausgeprägte Praxistauglichkeit dieser Substanzkombination in diesem Inhaler.</p> | <p>In der Gesamtbetrachtung aller Studienergebnisse liegt gemäß § 35 Abs. 1b SGB V keine therapeutische Verbesserung vor, da nicht belegt wurde, dass die Kombination FF/VI einen therapierelevanten höheren Nutzen als andere Arzneimittel dieser Wirkstoffgruppe hat und deshalb als zweckmäßige Therapie regelmäßig oder auch für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe vorzuziehen ist.</p> <p>Die Schlussfolgerung, dass alle anderen Wirkstoffe der Festbetragsgruppe im Vergleich zu FF/VI generell oder bezogen auf bestimmte Patientenpopulationen als unzweckmäßig einzustufen sind, kann aus dem vorliegenden Studienmaterial nicht gezogen werden.</p> |
| | |
| | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: IFG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |

Literaturverzeichnis

5.5 Stellungnahme Professor Kroegel

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 02.Juni 2018 |
| Stellungnahme zu | Relvar |
| Stellungnahme von | Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Claus Kroegel Abt. Pneumologie & Allergologie/Immunologie Medizinische Klinik I Klinikum der Universität Jena Am Klinikum 1 D-07740 Jena |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Kroegel

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Der G-BA kommt in seinem Beschluss vom zur Nutzenbewertung von Fluticasonfuroat/Vilanterol zum Ergebnis, dass - da „nur für den Endpunkt Asthma-Symptomatik (...) in ausschließlich einer von vier Studien, welche zusätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung und den Therapiewechseln aufweist (...) keine für eine therapeutische Verbesserung hinreichend aussagekräftigen Studiendaten für die Wirkstoffkombination FF/VI vor(liegen)...“</p> | |
| <p>Die Aussage, dass es sich „nur“ um den Endpunkt Asthmasymptomatik handle, ist aus klinischer Perspektive nicht nachvollziehbar. Die Asthmakontrolle bildet nach Maßgabe sowohl der GINA als auch der deutschen Leitlinien das zentrale Ziel der anti-asthmatischen Behandlung. Sie beruht wesentlich auf der Einschätzung der Erkrankung durch den Patienten und dem Bedarf an kurz-wirksamen Beta-2-Mimantika. Eine Möglichkeit zur Erfassung und Überprüfung der Asthmakontrolle bildet der Asthmakontrolltest. Es handelt sich um ein praxisnahes Instrument, das relevante klinische Aspekte der Asthmakontrolle berücksichtigt (Dyspnoe, Husten, Phasen mit Atemwegsobstruktion, Bedarfsmedikation, Aktivitätseinschränkungen, nächtliche Symptome).</p> | <p>Es wird nicht in Frage gestellt, dass es sich beim Endpunkt Asthmasymptomatik anhand des ACT um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt.</p> <p>Hinsichtlich der Aussagesicherheit der Ergebnisse der SLS Asthma ist jedoch festzustellen, dass diese durch das offene Studiendesign stark eingeschränkt wird. Die unverblindete Behandlung und unverblindete Endpunkterhebung führt bei nahezu allen Endpunkten zu einem hohen Verzerrungspotential. Die in der Studie bei den Endpunkten Asthma-Symptomatik anhand des ACT sowie Lebensqualität anhand des AQLQ gezeigten Vorteile für FF/VI sind daher vor dem Hintergrund, dass die Endpunkte auf Basis von Einschätzungen durch die Patientinnen und Patienten subjektive Komponenten beinhalten, im besonderen Maße hinsichtlich ihrer Aussagekraft kritisch zu bewerten. In keiner der anderen Studien zeigten sich Vorteile in der Asthma-Symptomatik anhand des ACT oder in der Lebensqualität im Vergleich der Mittelwertsdifferenzen in der Veränderung im AQLQ.</p> <p>Zusammenfassend wurden bei den wichtigen Morbiditätsendpunkten Exazerbationen und Hospitalisierung keine Vorteile nachgewiesen. Für den Endpunkt Asthma-Symptomatik wurde anhand des ACT in ausschließlich einer der vier Studien, welche zusätzlich ein hohes</p> |

Stellungnehmer: Prof. Kroegel

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| | <p>Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung aufweist, ein statistisch signifikanter Vorteil nachgewiesen. Beim Endpunkt Lebensqualität (AQLQ) weisen die Ergebnisse unabhängig von der klinischen Relevanz kein therapeutisch bedeutsames Ausmaß auf. Das hohe Verzerrungspotenzial der SLS Asthma ist auch bei diesem Endpunkt zu berücksichtigen. Vorteile in den Mittelwertsdifferenzen über der klinischen Relevanzschwelle zeigten sich ausschließlich in der SLS Asthma. Qualitativ kann anhand des vorgelegten Studienmaterials nicht abgeleitet werden, dass die Vorteile ein therapeutisch relevantes Ausmaß beispielsweise bei der Abschwächung schwerwiegender Symptome zeigen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung aller Studienergebnisse liegt gemäß § 35 Abs. 1b SGB V keine therapeutische Verbesserung vor, da nicht belegt wurde, dass die Kombination FF/VI einen therapierelevanten höheren Nutzen als andere Arzneimittel dieser Wirkstoffgruppe hat und deshalb als zweckmäßige Therapie regelmäßig oder auch für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe vorzuziehen ist.</p> |
| <p>Ein weiterer Kritikpunkt des G-BA bezieht sich auf das Studiendesign, hier v.a. auf die fehlende Verblindung und die Möglichkeit von Therapiewechseln.</p> <p>Diese Kritik ist grundsätzlich nachvollziehbar, ist allerdings in Zusammenschau mit der Art und dem Ziel der Studie nicht zutreffend. Ziel der <i>Salford Lung Study</i> (SLS) war es vielmehr, die Behandlung von Asthma unter Alltagsbedingungen (Real-World) zu untersuchen. Das Studiendesign unterscheidet sich somit zwangsläufig von dem einer</p> | <p>Siehe Auswertung der Stellungnahme von GSK.</p> |

Stellungnehmer: Prof. Kroegel

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>herkömmlichen randomisierten, kontrollierten Studie (RCT). Der RCT ist eine gut kontrollierte Wirksamkeits- oder erklärende Studie, die darauf abzielt unter klar definierten experimentellen Bedingungen zu belegen, ob eine Intervention einen reproduzierbaren Effekt hat. Dieser Studientyp ist zwar gut kontrolliert und erfolgt unter optimalen Bedingungen. Er erfasst jedoch nicht die Situation im klinischen Alltag. Die pragmatische Studie (pRCT) ist dagegen eine Wirksamkeitsstudie, die die potentielle günstige Wirkung einer Intervention unter Real-World-Bedingungen abbildet. Somit haben beide Studientypen ihre Berechtigung, da sich ihre Aussagen zur Wirksamkeit einer Intervention ergänzen (Westerik et al., 2016).</p> <p>Das Studiendesign der SLS entspricht einem pRCT. Bei der Bewertung der SLS darf daher nicht vernachlässigt werden, dass diese ein anderes Ziel als ein RCT verfolgt. In dieser Studie ging es in erster Linie darum die Wirksamkeit von Relvar unter den Bedingungen im klinischen Alltag zu untersuchen. Dies Studien basieren zwangsläufig auf einem von RTC´s abweichendem Studiendesign.</p> <p>Einige Besonderheiten der Studie, die mir besonders relevant erscheinen, möchte ich im Folgenden diskutieren:</p> <p>1) Studienpopulation: Die in SLS gewählte Studienpopulation unterscheidet sich deutlich von der in herkömmlichen Asthmastudien, denn sie entspricht den Patienten, die ich täglich in meiner Sprechstunde sehe. Asthmatiker, die aktiv rauchen oder eine Raucheranamnese aufweisen sind keine Seltenheit. Auch der Einschluss komorbider Patienten entspricht den Patienten in meinem klinischen Alltag. Ein weiterer Aspekt, den ich hervorheben möchte,</p> | |

Stellungnehmer: Prof. Kroegel

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>bezieht sich auf die nicht-durchgeführte Spirometrie. Selbstverständlich stellt die Messung der Lungenfunktion eine Ergänzung für Diagnostik und Verlaufskontrollen von Asthma dar. Im klinischen Alltag ist die Bedeutung begrenzt, da die Lungenfunktion oft die klinische Präsentation nur unzureichend abbildet (Steele et al., 2012; Stahl, 2000). So schließt z.B. ein lungenfunktioneller Normalbefund ein manifestes Asthma nicht aus. Umgekehrt geht eine schwere Obstruktion nicht immer mit schweren Symptomen einher (Kroegel & Costabel, 2014). Daher beruhen Therapieentscheidungen vor allem auf der klinischen Einschätzung als auf der Grundlage einer Spirometrie. Dieser Tatsache tragen die GINA Leitlinien Rechnung, nach denen die Ermittlung der Lungenfunktion nicht mehr zur Erfassung der Asthmakontrolle herangezogen werden sollen. Vielmehr sind Symptome der Lungenfunktion vorzuziehen (Reddel et al., 2015). Zusammengefasst heißt das, dass vor allem die Asthmakontrolle und nicht die Lungenfunktion die Anpassung der Therapie bestimmt. Die SLS liefert hierzu erstmals Evidenz in Umfeld des klinischen Alltags.</p> <p>2) Neben diesen Aspekten zur Patientenpopulation bietet die SLS Asthma weitere für den ärztlichen Alltag relevante Informationen.</p> <p>Auch bei der Asthmatherapie bildet die fehlende Adhärenz einen wesentlichen Aspekt, der eine erfolgreiche medikamentöse Behandlung behindern kann. Vergleichbares gilt für eine inkorrekte Inhalationstechnik (Westerik et al., 2016; Price et al., 2017).</p> <p>Diese Aspekte können im Rahmen einer „normalen“ Studie nicht hinlänglich untersucht werden, da Patienten unter Studienbedingungen adhärenter sind, als dies im Alltag tatsächlich der Fall ist. Ein Medikament, das in einem Adhärenz-fördernden Rahmen, hervorragende Wirkung zeigt, kann bei schlechterer Adhärenz (bedingt z.B. durch das Einnahmeschema oder Schwierigkeiten mit der</p> | |

Stellungnehmer: Prof. Kroegel

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Inhalationstechnik) im klinischen Alltag eine geringere Wirksamkeit aufweisen.</p> <p>3) Ein weiterer Kritikpunkt des G-BA bezieht sich auf die Möglichkeit für Therapiewechsel. Zweifellos wird hierdurch die Auswertung einer Studie erschwert. Allerdings finden Therapiewechsel in der Asthmatherapie häufig statt (Bender et al., 2006) und sollten deshalb ebenfalls bei Wirksamkeitsstudien berücksichtigt werden. Zu diesem Thema sei auch die Leitlinie herangezogen, in der empfohlen wird, die Asthmatherapie regelmäßig zu überprüfen und entsprechend anzupassen. Die Tatsache, dass Asthma häufig saisonale Schwankungen aufweist, geht zwangsläufig mit medikamentösen Modifikationen einher. Dass dies in einer randomisiert kontrollierten Studie, wie der SLS nahezu uneingeschränkt ermöglicht wurde, ist ein relevanter Aspekt des klinischen Alltags, der in RCT's unberücksichtigt bleibt.</p> <p>4) Zudem kritisiert der G-BA zurecht die fehlende Verblindung, die mit einem Verzerrungspotential einhergeht. Allerdings gebe ich zu bedenken, dass sowohl in verblindeten Studien als auch im Behandlungsalltag von „Verzerrungseffekten“ auszugehen ist. Bei herkömmlichen Studien besteht diese Verzerrung in der bereits oben genannten Patientenselektion, dem Wissen des Patienten an einer Studie teilzunehmen oder auch der fehlenden Berücksichtigung von Adhärenzfaktoren. Im klinischen Alltag findet eine die Therapie beeinflussende Verzerrung beispielsweise bei der Arzt-Patienten-Beziehung oder durch die intrinsischen Überzeugungen des Arztes in Bezug auf die Wirksamkeit verschiedener Medikamente regelmäßig statt. Auch in dieser Hinsicht bildet die SLS die Situation unter Real-World-Bedingungen ab.</p> <p>5) Auf Grund der bisher diskutierten Punkte erscheint es nicht verwunderlich, dass die Salford Lung Study andere Ergebnisse erzielt</p> | |

Stellungnehmer: Prof. Kroegel

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| als RTC's. Dass eine Untersuchung unter grundlegend anderen Bedingungen in einer anderen Patientenpopulation auch zu anderen Schlüssen kommt, sollte nicht allzu sehr erstaunen. | |
| Aus ärztlicher Sicht stellen pragmatische Studien, wie die hier vorliegende Salford Lung Study eine wichtige Ergänzung zur bereits vorliegenden Evidenz dar. Weitere Studien dieser Art wären wünschenswert und böten dem Arzt eine umfassende Basis für therapeutische Entscheidungen beim individuellen Patienten. | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Kroegel

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |

Literaturverzeichnis

Bender BG. Nonadherence to asthma treatment: getting unstuck. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:849-51

Bender BG, Pedan A, Varasteh LT. Adherence and persistence with fluticasone propionate/salmeterol combination therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 ;118:899-904

Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur Respir J.* 2002 Feb;19(2):246-51.

Darbà J, Ramírez G, Sicras A, García-Bujalance L, Torvinen S, Sánchez-de la Rosa R. Identification of factors involved in medication compliance: incorrect inhaler technique of asthma treatment leads to poor compliance. *Patient Preference and Adherence* 2016;10 135–145

Price DB, Román-Rodríguez M, McQueen RB, Bosnic-Anticevich S, Carter V, Gruffydd-Jones K, Haughney J, Henrichsen S, Hutton C, Infantino A, Lavorini F, Law LM, Lisspers K, Papi A, Ryan D, Ställberg B, van der Molen T, Chrystyn H. Inhaler Errors in the CRITIKAL Study: Type, Frequency, and Association with Asthma Outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5:1071-1081.

Stahl E. Correlation between objective measures of airway calibre and clinical symptoms in asthma: a systematic review of clinical studies. *Respir Med* 2000;94:735e41.

Reddel HK, Bateman ED, Allan Becker A, Louis-Philippe Boulet LP, et al., A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur Respir J.* 2015 Sep; 46(3): 622–639.

Steele AM, Meuret AE, Millard MW, Ritz T. Discrepancies between lung function and asthma control: asthma perception and association with demographics and anxiety. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33:500-7.

Westerik JA, Carter V, Chrystyn H, Burden A, Thompson SL, Ryan D, Gruffydd-Jones K, Haughney J, Roche N, Lavorini F, Papi A, Infantino A, Roman-Rodriguez M, Bosnic-Anticevich S, Lisspers K, Ställberg B, Henrichsen SH, van der Molen T, Hutton C, Price DB. Characteristics of patients making serious inhaler errors with a dry powder inhaler and association with asthma-related events in a primary care setting. *J Asthma.* 2016;53:321-9.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Fluticasonfuroat / Vilanterol

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 25. Juni 2018

von 15.34 Uhr bis 16.15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK)**:

Frau Fischer
Herr Dr. Hennig
Frau Stegherr
Herr Dr. Welte

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

Herr Heyne
Herr Dr. Holweg

Angemeldeter Teilnehmer von der **Universität Jena**:

Herr Prof. Dr. Kroegel

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Frau Melchior
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:34 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Entschuldigen Sie zunächst einmal die mehr als halbstündige Verspätung; aber wir hatten noch das Asthma auf dieser Welt zu bekämpfen, und das setzen wir jetzt natürlich fort.

Wir befinden uns im Nutzenbewertungsverfahren, hier im Festbetragsdossierverfahren, für Relvar Ellipta. Hierzu haben wir Stellungnahmen von GlaxoSmithKline als pharmazeutischem Unternehmer, von Herrn Professor Kroegel vom Klinikum der Universität Jena, von Novartis Pharma GmbH, vom Verband forschender Arzneimittelhersteller und vom Institut für Gesundheitsförderung, Dr. Beck.

Ich muss zunächst fürs Protokoll feststellen, wer heute hier anwesend ist. Für GlaxoSmithKline müssten Frau Fischer, Herr Dr. Hennig, Frau Stegherr und Herr Dr. Welte anwesend sein – jawohl, sie sind da –, dann für Novartis Herr Dr. Heyne

(Herr Heyne: Kein Doktor!)

– ja; daran kann man ja noch arbeiten; also noch Herr Heyne –, weiter Herr Dr. Holweg – ja –, außerdem Herr Professor Kroegel – jawohl. Frau Melchior und Herr Dr. Rasch sind auch da.

Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit gebe, aus seiner Sicht die wichtigen Punkte darzustellen, ist meines Erachtens auf zwei oder drei Punkte hinzuweisen, über die wir sprechen sollten. Zum einen wäre für mich ganz wichtig, immer bezogen auf den Endpunkt Lebensqualität – das ist ja der relevante Endpunkt, über den wir hier sprechen –, wie die Validierung der MID von 0,5 bei den Responderanalysen einzuschätzen ist. Zudem müssen wir uns über die nachgereichten Analysen von GSK zur mittleren AQLQ-Veränderung in der SLS Asthma sowie bei HZA 113091 mit Berechnungen zu den Hedges'g unterhalten. Weiter ist für uns ganz wichtig, welchen Stellenwert die jetzt zu beurteilende Kombination in der klinischen Praxis im Vergleich zu den anderen Kombinationen aus Glucocorticoiden und langwirksamen Beta2-Wirkstoffen, also Sympathomimetika, hat, und wir müssen uns über den Umgang mit pragmatischen Studien unterhalten, hier insbesondere die fehlende Verblindung der SLS Asthma.

All dies sind Punkte, die hinsichtlich der Fragestellung wichtig sind, inwieweit es hier eine erhöhte Wirksamkeit gibt, die über das hinausgeht, was bei Vergleichsprodukten gegeben ist, und was demzufolge möglicherweise einer Einordnung in eine Festbetragsgruppe entgegenstehen könnte. Das sind deshalb sehr relevante Punkte.

Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Frau Stegherr, Sie machen das. – Bitte schön.

Frau Stegherr (GSK): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, werte Damen und Herren! Ich möchte Ihnen natürlich auch im Namen der gesamten Firma GSK herzlich für die Möglichkeit danken, im Zuge dieser Anhörung zum Nutzenbewertungsverfahren zu Fluticasonfuroat und Vilanterol mündlich Stellung zu nehmen und vor allen Dingen mit Ihnen in Diskussion zu treten. In diesem Rahmen werden natürlich alle von Ihnen soeben angesprochenen Punkte diskutiert.

Zunächst jedoch werde ich meine Kollegen und mich kurz vorstellen. Wir alle arbeiten von Anfang an gemeinsam am Festbetragsdossier. Aus dem Bereich Gesundheitsökonomie sind Laura Fischer und Robert Welte mit vor Ort. Michael Hennig ist verantwortlich für den Bereich der Biostatistik. Ich selbst, Anna-Maria Stegherr, vertrete die Medizin. Ich war bis vor nicht allzu langer Zeit noch selbst als Ärztin tätig. Deshalb konnte und kann meine Erfahrung aus der Behandlung von Asthmapatienten in die Erstellung des Dossiers und in die Stellungnahme einfließen.

Zu Beginn ein kurzer Überblick über die zentralen Punkte meiner Ausführungen: Zuerst möchte ich den aktuellen Stand der Versorgungsqualität bei Asthma darstellen. Dann werde ich Ihnen unsere Rationale für die Erstellung und Einreichung der vorliegenden Evidenz darlegen. Abschließend gehe ich noch kurz auf die Endpunkte Asthmakontrolle und Lebensqualität ein.

Asthma geht der Ruf voraus, eine relativ einfach zu behandelnde Erkrankung zu sein; doch dem ist nicht so. Obwohl in zahlreichen randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien die Wirksamkeit verschiedener Asthmamedikamente eindeutig nachgewiesen wurde, bietet die Realität ein ganz anderes Bild: Nach aktuellen Daten sind in Deutschland bis zu 82 Prozent der Asthmatiker unkontrolliert. Diese Patienten leiden unter Symptomen. Sie müssen regelmäßig ihre Bedarfsmedikation einnehmen, und sie müssen Einschränkungen ihrer Aktivitäten in Kauf nehmen. Das lässt doch den Schluss zu, dass eine direkte Übertragbarkeit solcher Studiendaten auf den Behandlungsalltag nur eingeschränkt möglich ist. Genau diese Erkenntnis führte letztlich dazu, dass wir jetzt hier vor Ihnen sitzen, und ich möchte Sie einladen, uns auf der Reise bis zum heutigen Tag zu begleiten.

Der eben erwähnte Mangel an Asthmakontrolle führte zur Entwicklung von Fluticasonfuroat und Vilanterol sowie der Konstruktion der Ellipta-Inhalators. Allerdings war klar, dass die positiven Eigenschaften des Medikaments in klassischen Studien nicht ausreichend zum Tragen kommen würden: Die geringe Anfälligkeit für Anwendungsfehler beim Ellipta kann sich bei Patienten, deren Inhalationstechnik im Rahmen einer kontrollierten Studie immer wieder überprüft und trainiert wird, nicht als Vorteil zeigen. Es ist sehr schade, aber im Alltag ist ein so regelmäßiges Inhalationstraining nur äußerst selten der Fall. Fluticasonfuroat und Vilanterol weist als einzige ICS/LABA-Kombination eine Wirkung über 24 Stunden auf. Diese wurde in den pivotalen Studien belegt. Die praktische Relevanz, wenn nur einmal täglich inhaliert werden muss, kann in einem solchen Setting jedoch nicht abgebildet werden.

Aus diesen Gründen setzte GSK, noch während die Zulassungsstudien durchgeführt wurden, eine pragmatische Studie auf, um die Alltagsrelevanz dieser Besonderheiten des Medikaments zu untersuchen. Diese Studie ist die sogenannte Salford Lung Study Asthma oder kurz SLS Asthma, die wir als zentrale Evidenz betrachten. Deshalb lassen Sie mich bitte kurz ausführen, was SLS von anderen Studien unterscheidet. Die Aspekte, auf die ich gleich eingehen werde, betreffen auch die drei zusätzlich von uns eingebrachten Studien ganz oder teilweise, weshalb eben SLS aus unserer Sicht die primäre Bewertungsgrundlage in diesem Verfahren darstellt.

Klassische Studien sind häufig als randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Double-Dummy-Studien aufgesetzt. Bei doppelter Verblindung wissen weder Arzt noch Patient, welche Medikation der Patient letztlich erhält. Eine patientenindividuelle Therapie ist unter diesen Bedingungen nicht möglich. Unter Double-Dummy-Bedingungen muss der Patient zweimal täglich mit zwei verschiedenen Devices inhalieren, ohne zu wissen, welches die

Kontrollsubstanz und welches den Wirkstoff enthält. Dass dies fernab jeder klinischen Realität ist, muss ich Ihnen sicherlich nicht sagen.

Zudem ist die Teilnahme an klassischen Studien nur einer kleinen Gruppe von Patienten möglich: Strenge Ein- und Ausschlusskriterien verbieten unter anderem Patienten mit Komorbiditäten, Rauchern oder Patienten mit anderen Risikofaktoren die Teilnahme. Solche sogenannten Musterpatienten machen allerdings nur 3 Prozent derjenigen Patienten aus, die der Arzt in der Realität behandelt. Auch der meist kurze Behandlungszeitraum von 24 Wochen kann der ärztlichen Praxis nicht gerecht werden. So muss der Arzt im Alltag auch auf saisonale Schwankungen oder andere Triggerfaktoren reagieren. Dies war in SLS Asthma umso mehr gegeben, als der Arzt über die gesamte Studiendauer von 52 Wochen jederzeit die Therapie entsprechend seiner Einschätzung anpassen konnte. Nicht zuletzt unterscheidet sich die Adhärenz unter Alltagsbedingungen deutlich von der in Studien, was wiederum massiven Einfluss auf den Therapieerfolg hat.

Aus diesen Gründen weichen die Rahmenbedingungen in klassischen Studien deutlich vom normalen Alltag ab. Auch dem G-BA ist dies bewusst, weshalb Sie den Wunsch nach Studien geäußert haben, die die Alltagsbedingungen widerspiegeln, und hierfür haben Sie die folgenden Rahmenbedingungen definiert: Solche Studien sollten randomisiert, kontrolliert und doppelblind sein sowie in einer repräsentativen Population und Behandlungssituation stattfinden. In der Salford Lung Study gelang es uns unter sehr großem Aufwand, vier dieser fünf Kriterien zu erfüllen. Auf Verblindung musste verzichtet werden, da diese nicht ohne Eingriffe in den Alltag oder Veränderungen der Behandlungssituation möglich gewesen wäre.

Die Stadt Salford wurde als Studienort gewählt, da sie über ein elektronisch vernetztes Gesundheitssystem verfügt, das die Beobachtung der Studienteilnehmer ohne große Eingriffe in den Alltag erlaubte. Letztlich haben 80 Allgemeinarztpraxen, 130 Apotheken und etwa 2 000 Angestellte in Arztpraxen an der Studie teilgenommen. Dies sei erwähnt, um nur einige Kennzahlen, die die Dimension dieser Studie zeigen, zu nennen. So konnten mehr als 4 000 Asthmatiker in die Studie eingeschlossen werden. Diese wurden weiterhin von ihrem Hausarzt behandelt.

Nach Randomisierung erhielten die Patienten entweder Fluticasonfuroat und Vilanterol oder die vom Hausarzt gewählte Standardtherapie, allerdings mit der Besonderheit, dass der Arzt über den gesamten Studienverlauf die Therapie, basierend auf seiner klinischen Einschätzung, anpassen konnte und somit nahezu vollkommene Therapiefreiheit hatte. Zudem waren abgesehen vom Eingangs- und Ausgangsbesuch in der Praxis keine festen Studientermine vorgesehen, auch dies eine Besonderheit von SLS zur Wahrung des Alltags von Arzt und Patient.

Die Wahl der Asthmakontrolle als primärer Endpunkt ist, wie Sie ja vorhin schon angesprochen haben, aufgrund seiner Bedeutung für den Patienten und der praktischen Relevanz schlüssig: So definieren alle Leitlinien Asthmakontrolle als Therapieziel. Die Beurteilung der Erkrankung in ihrem Verlauf beruht also auf der Einschätzung von Symptomatik und erreichter Asthmakontrolle.

Ich möchte Ihnen an dieser Stelle noch einmal veranschaulichen, was Asthmakontrolle bedeutet. Es geht hierbei um weit mehr als Asthmaanfälle. Asthmakontrolle beinhaltet Symptommfreiheit am Tag und in der Nacht, ohne auf die Notfallmedikation zurückgreifen zu müssen, die Möglichkeit, ungehindert durch die Erkrankung allen Aktivitäten einschließlich Sport und beruflichen Aufgaben nachzukommen. Nicht zuletzt bedeutet Asthmakontrolle

auch das Gefühl, die Erkrankung im Griff zu haben. Gerade bei einer chronischen Erkrankung wie Asthma, die durch das Erleben von Luftnot häufig mit dauerhafter Angst verbunden ist, ist dies nicht hoch genug zu bewerten. So ist die Asthmakontrolle wie alle patientenrelevanten Endpunkte in einem gewissen Maße subjektiv: Sie wird vom Patienten berichtet und beruht auf seiner individuellen Wahrnehmung.

Die Erfassung der Asthmakontrolle mittels Asthmakontrolltest spiegelt den Behandlungsalltag wider und stellt zugleich ein zuverlässiges und validiertes Maß für die Beurteilung von Krankheitsaktivität und –schwere dar. In Zusammenschau dieser Gründe ist es von besonderer Relevanz, dass unter Fluticasonfuroat und Vilanterol eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Asthmakontrolle nachgewiesen werden konnte.

Ein weiterer, ebenfalls von Ihnen genannter Endpunkt ist die Lebensqualität. Diese wurde in SLS anhand des AQLQ bestimmt. Unsere Erstanalyse wurde vom G-BA verworfen. Jedoch setzten wir die Hinweise des G-BA zu einer alternativen Analysemethodik eins zu eins in der schriftlichen Stellungnahme um. Diese neuen Ergebnisse belegen einen signifikant positiven Effekt durch Fluticasonfuroat und Vilanterol in Bezug auf die Lebensqualität. Somit zeigt die Salford Lung Studie sowohl im Bereich der Morbidität als auch der Lebensqualität die Überlegenheit von Fluticasonfuroat und Vilanterol gegenüber den anderen ICS/LABA und somit eine therapeutische Verbesserung. – Vielen Dank für Ihr Interesse. Ich freue mich auf weitere Fragen und eine angeregte Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Stegherr. – Ich schaue in die Runde: Fragen? Anregungen? Wünsche? – Keine. – Frau Müller. Es hätte mich auch gewundert.

Frau Dr. Müller: Wenn sonst niemand etwas fragt, dann frage ich etwas. – Ich habe eine Frage an Sie als pharmazeutischen Unternehmer oder an Sie, Herr Professor Kroegel. Sie haben es in der Stellungnahme auch ausgeführt; Sie haben eben auf die Therapieadhärenz hingewiesen, die in der Praxis eine wichtige Rolle spielt und die in der Salford Lung Study im Unterschied zu klinischen Studien in klassischem Setting gezeigt werden konnte. Nun haben wir hierbei einen relativ hohen Anteil von Therapiewechslern, die aus dem investigativen Arm zu einer anderen ICS/LABA-Kombination gewechselt haben. Das sind knapp 20 Prozent, genau 18,8 Prozent. Es ist also nicht gerade eine sehr hohe Therapieadhärenz, die da gezeigt wird. Ich weiß, Sie haben gesagt, es gebe beim Asthma ohnehin viele Therapiewechsler. Aber vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen, eventuell auch ein paar Worte zu Folgendem. Ich gehe davon aus, dass hier analog zu dem Intention-to-Treat-Prinzip diese Patienten zusammen mit dem investigativen Arm ausgewertet wurden; vielleicht können Sie das bestätigen. Sofern da eine Verzerrung zu erwarten ist, in welche Richtung sähen Sie sie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Stegherr und dann Herr Professor Kroegel?

Frau Stegherr (GSK): Ich denke, wir machen es in einem Komplettpaket. Ich würde beginnen, und dann würde ich bezüglich der Auswertungen an Herrn Hennig übergeben und anschließend an Herrn Professor Kroegel, der dann noch einmal auf die praktische Bedeutung der Therapiewechsler eingeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. – Bitte.

Frau Stegherr (GSK): Nur zum Anfang ganz kurz, was diese Therapiewechsel angeht. Ich möchte nur vorausschicken: Relvar bzw. Fluticasonfuroat und Vilanterol waren zum Zeitpunkt der Salford Lung Study in England noch nicht zugelassen. Das heißt, der Arzt hatte noch keine Erfahrung mit dem Medikament. Alle Patienten hatten zuvor bereits eine Asthmamedikation. Sie waren zum großen Teil auch schon sehr lange erkrankt. Das heißt, sie hatten schon viel Erfahrung mit ihrem Medikament. Wenn sie randomisiert aus einem bestimmten Grund umgestellt wurden, so ist davon auszugehen, dass ein Patient gerne wieder seine frühere Therapie zurückhaben möchte. Als man untersuchte, warum Patienten wieder wechseln wollten, hat sich auch gezeigt, dass es der Patientenwunsch und keine fehlende Wirksamkeit war. – Soviel dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hennig macht weiter.

Herr Dr. Hennig (GSK): Auf Ihre Frage, wie wir das ausgewertet haben – es klang ja auch schon das Stichwort Intention-to-Treat an –, lautet die Antwort: Ja, wir haben primär nach dem Intent-to-Treat-Prinzip ausgewertet, also so, wie die Patienten randomisiert wurden, haben aber darüber hinaus auch im Rahmen des Dossiers weitere Analysen durchgeführt, wobei wir dann die Patienten so ausgewertet haben, wie sie praktisch behandelt wurden. Das heißt, es liegen auch Analysen nur für diejenigen Patienten vor, die auf Fluticasonfuroat/Vilanterol verblieben sind, genauso wie für die Patienten, die auch in dem Kontrollarm verblieben sind. Auch in dieser Analyse konnten wir zeigen, dass ein Unterschied in den genannten Endpunkten vorliegt. Das heißt, wir haben beides gemacht, und bei beidem konnten wir signifikante Effekte in Lebensqualität und in Asthmakontrolle zeigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Frau Dr. Müller: Sie werden zustimmen, dass Intention-to-Treat eigentlich in diesem Fall die geeignete Analyseverfahren ist, weil Sie ja die Praxis abbilden wollen. Sie wollen ja das abbilden, was wirklich passiert, wenn die Patienten die Therapie bekommen, und wenn die Therapieadhärenz, auf die Sie ja abgehoben haben, eben de facto, aus welchen Gründen auch immer, nicht so groß war, dann gehört das ja auch dazu.

Herr Dr. Hennig (GSK): Wir haben die Intention-to-Treat-Analyse als die übliche Analyseverfahren auch als primäre Analyse dargestellt, waren aber auch aufgrund der ganzen Thematik der Therapiewechsler aufgefordert, den Einfluss dieses Therapiewechsels zu untersuchen, und da sind wir in Form einer Sensitivitätsanalyse auf die eben beschriebenen Analysen ausgewichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Dr. Kroegel.

Herr Prof. Dr. Kroegel (Universität Jena): Ich möchte noch einmal auf den ersten Teil Ihrer Frage eingehen, was das Wechseln der Medikamente angeht. Ich denke, das ist wirklich eine Erfahrung, die jeder praktisch tätige Arzt macht. Das ist die eine Seite. Zudem gibt es zahlreiche Studien, die sich auch mit diesem Switching, wie es ja im Neudeutschen heißt, beschäftigen. Eine der letzten größeren Studien, die auf einem Register von über 10 000 Patienten beruht, zeigt, dass dann, wenn man einem Asthmatiker eine Kombination

aus Fluticason und Salmeterol verschreibt, über 50 Prozent innerhalb eines Jahres auf ein anderes Medikament eingestellt werden. Das mag in Deutschland möglicherweise am Budget des einzelnen Arztes liegen, aber auch an den Verpflichtungen der Apotheker oder den Erfahrungen anderer Ärzte. Das Switching ist ein elementares Moment, dem man in der Praxis kontinuierlich begegnet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Das sind dann natürlich andere Bedingungen, wenn Apotheker auf ein anderes Medikament umstellen, als hier in der Studie. Da war das sicherlich nicht gegeben.

Herr Prof. Dr. Kroegel (Universität Jena): Das ist richtig. Es reflektiert aber die Praxis.

Frau Dr. Müller: Okay. Aber Sie haben ja gerade gesagt, Sie hätten hier in dieser Studie, die sozusagen der Praxis nahe ist, eine hohe Therapieadhärenz zeigen wollen, und die Frage ist: Ist das eine hohe Therapieadhärenz, oder konnten Sie Vorteile trotz einer eher moderaten Therapieadhärenz zeigen? Wenn es eine Verzerrung gibt, in welche Richtung geht sie? Was bedeutet es also für die Ergebnisse im investigativen Arm, wenn 20 Prozent – sicherlich nicht alle gleich zu Anfang; vielleicht können Sie dazu auch noch etwas sagen – im Prinzip mit dem Komparator behandelt wurden, und zwar unter der Annahme, die Sie ja treffen, dass der investigative Arm wirksamer ist? Ist es eine Verzerrung zuungunsten oder zugunsten? Das war meine Frage. Also, wird Ihr Ergebnis dadurch geschönt, oder fällt es eher niedriger aus, als es sonst ausfallen würde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Kroegel.

Herr Prof. Dr. Kroegel (Universität Jena): Aus meiner Sicht lässt sich keine Tendenz in irgendeine Richtung erkennen. Es ist eben auch eine Studie; es werden Daten erfasst. Das ist vielleicht ein kleiner Unterschied zur Wirklichkeit, zur Real World. Das muss ja nun auch sein, denn man will ja letztlich auf Daten zurückgreifen. Aber eine Richtung kann ich jetzt, wenn ich Ihre Frage richtig verstanden habe, nicht erkennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hennig, möchten Sie ergänzen? – Bitte.

Herr Dr. Hennig (GSK): Ja, ich würde gerne noch ergänzen zu der berechtigten Frage nach der Richtung. Wir haben ja letztendlich beide Analysen gemacht, um diesen Aspekt auch adäquat adressieren zu können. Natürlich haben Sie recht: Wenn man nach der Intention-to-Treat-Analyse vorgeht, dann werden natürlich Patienten, die einen Therapiewechsel erfahren, unter der Behandlungsgruppe, unter der Verumgruppe ebenfalls berücksichtigt. Das heißt, die Wechsel, die man da beobachtet, zählen dann praktisch zu der randomisierten Behandlung. Dementsprechend glauben wir auch, dass diese Analyse, die wirklich nur berücksichtigt, ob ein Patient die Medikation die ganze Zeit bekommen hat, noch besser beurteilt, wie sich der tatsächliche Effekt des Medikamentes darstellt, ohne diesen Therapiewechseleffekt zu berücksichtigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert, Nachfrage dazu?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Auch zu dem, was Herr Professor Kroegel vorgetragen hat: Sie haben hier einen Vergleich zu dem Wechsel von Präparaten angestellt, wie es hier in

Deutschland im Rahmen der Rabattverträge in den Apotheken läuft und wie es dann in der Studie läuft. Das ist aus unserer Sicht nicht so richtig vergleichbar. Haben Sie denn einmal nachgefragt, warum die Patienten das Präparat nicht mehr haben wollten?

In Deutschland ist es klar, das ist es eine Auflage: Aufgrund eines Rabattvertrages müssen sie das Präparat nehmen; das ist gar nicht ihr Wunsch. In der Studie, so sagen Sie, ist es auf Wunsch des Patienten passiert. Aber dafür wird es ja auch Gründe gegeben haben. Haben Sie sie denn erfragt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Stegherr.

Frau Stegherr (GSK): Ja, die Gründe wurden erfragt. Der Wunsch des Patienten beinhaltet wirklich den Wunsch, zu seiner alten Therapie zurückzukehren. Andere Möglichkeiten, warum jemand seine Therapie wechseln wollte, waren deutlich seltener; darunter war unter anderem fehlende Wirksamkeit oder fehlende Verträglichkeit.

Herr Dr. Hennig (GSK): Ergänzend vielleicht noch der Hinweis, dass wir natürlich eine asymmetrische Situation in der Fluticasonfuroat- und in der Kontrollgruppe vorliegen haben; denn in der Kontrollgruppe hatten die Patienten ja schon das ihnen bekannte und gewohnte Medikament. Von daher wurde nur in dem Verumarm wirklich eine neue Medikation gegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Das verwundert mich jetzt ein wenig, weil doch Ihr Medikament einmal täglich gegeben wird und das Vergleichsmedikament zweimal täglich. Als Patient ziehe ich dann doch das gewohnte Medikament, was ich zweimal täglich nehmen muss, vor? Das wundert mich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Stegherr.

Frau Stegherr (GSK): Ich möchte eigentlich nur ganz kurz etwas dazu sagen: Asthma ist eine chronische Erkrankung, und damit ist auch in Bezug auf die Medikation bei den Patienten einfach sehr viel Gewöhnung vorhanden. Zudem gibt es unterschiedliche Patiententypen. Die Häufigkeit der Dosisaufnahme hängt sicherlich auch von der Präferenz des einzelnen Patienten ab. Aber ich denke, dass hierzu wahrscheinlich Herr Professor Kroegel noch einmal deutlich mehr sagen kann.

Herr Prof. Dr. Kroegel (Universität Jena): Ja, das mache ich gerne. – Wir sind ja als Ärzte sehr froh, dass wir eine große Auswahl an Medikamenten haben, die wir Asthmatikern oder anderen Patienten mit Obstruktion verschreiben können. Für eine Tablette würde man jederzeit sagen: Je weniger desto besser, einmal am Tag, wirkt 24 Stunden, ganz toll.

Aber Sie müssen sich die psychologische Situation des Asthmatikers vorstellen, der ja durchaus häufig und fast charakteristisch nächtliche Symptome hat. Wenn er ins Bett geht, dann möchte er doch wie wir alle am liebsten durchschlafen und nicht in der Nacht wegen Luftnot oder Husten aufwachen. Deswegen tendieren viele Asthmatiker dazu, selbst wenn es ein Medikament ist, was nach den Studien nur einmal zu nehmen ist, es am Abend noch einmal zu nehmen, um sicherzugehen, um sicher durch die Nacht zu kommen. Diese Formen der Inhalation kann meines Erachtens jeder nachvollziehen. Dieser Situation

begegne ich täglich. Das sind zum Beispiel Patienten, bei denen ich auch ganz bewusst Medikamente nehme, die man zweimal, morgens und abends, einnehmen kann oder inhalieren kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hörsken, bitte.

Frau Hörsken: Nur eine kurze Verständnisfrage: Sie sagten, dass Sie unter den Patienten durchaus welche haben, die abends, wenn sie ins Bett gehen, noch einmal sprühen. Bezog sich das jetzt auch auf das Präparat Vilanterol?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So habe ich das verstanden.

Frau Hörsken: Das heißt also, sie haben dann auch dieses Produkt in der Studie zweimal genommen?

Herr Prof. Dr. Kroegel (Universität Jena): Ob das in dieser Studie zweimal genommen worden ist, weiß ich nicht. Ich weiß nur, dass auch Medikamente, die man nur einmal pro Tag inhalieren muss, von einzelnen Patienten auch abends noch einmal genommen werden, genau aus den von mir genannten Gründen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles andere wäre dann auch eine Wirkverdoppelung gewesen, nicht? – Ja, okay. – Weitere Fragen? – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe noch einmal eine Frage zu dieser Pre-RAMOS-Verordnung. Auf dieser Basis gibt es einen Vergleich: Hatten die Patienten vorher ICS/LABA oder nur ICS? Das ist ja auch eigentlich das Anwendungsgebiet, ICS-Monotherapie und Bedarfstherapie; das ist also eine ganz wichtige Fragestellung. Da fällt doch auf, wenn man Ihre Gewichtung der Patienten betrachtet, dass Sie sich hauptsächlich auf Patienten konzentriert haben, die bereits als Pre-RAMOS-Medikament ICS/LABA hatten und dann auf Ihr Produkt umgestellt wurden, und das sind eigentlich 90 Prozent der Studienpatienten, jedenfalls derjenigen, die hier eingeschlossen wurden. Die andere Gruppe, die eine ICS-Monotherapie und eine Bedarfsmedikation hat – das ist ja ausdrücklich im Anwendungsgebiet so vorgesehen –, umfasst nur 15 Prozent. Nun gibt es ja auch noch den Unterschied, dass sich die Wirksamkeit oder der Effekt auf ACT in dieser Teilpopulationsanalyse auch unterschiedlich darstellt. Sie sehen Vorteile eigentlich nur bei der Umstellung, aber nicht bei dem Neubeginn einer Zweifachtherapie, also dem Schritt von Stufe 2 auf Stufe 3. Was hat Sie denn bewogen, die Studie so zu machen? Ich hätte jetzt eigentlich erwartet, dass man das – Es ist mir zwar klar, dass man hier auch miteinander vergleichen kann. Aber auch dann, wenn man die Umstellung von Stufe 2 auf Stufe 3 vornimmt, kann man ja immer noch miteinander vergleichen, je nachdem, was dann in der Studie gemacht worden ist. Warum ist diese Aufteilung hier so vorgenommen worden, und wie erklären Sie sich denn den unterschiedlichen Effekt?

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

Frau Stegherr (GSK): Ich möchte zunächst nachfragen, ob ich die Frage auch wirklich richtig verstanden habe. Die Patienten haben zuvor von ihrem Arzt entweder ICS oder ICS/LABA bekommen, wurden dann randomisiert und haben anschließend entweder in einem Arm Fluticasonfuroat/Vilanterol oder im anderen Arm eben die vom Arzt gewählte

Therapie bekommen, entweder eine Monotherapie oder eine Kombinationstherapie. Das war das grundlegende Vorgehen. – Sie meinen jetzt, warum nicht nur Patienten überprüft wurden, die vom Arzt eine ICS-Monotherapie bekommen hätten? Ist das Ihre Frage?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Es sieht ja so aus, als sei das sehr unausgewogen. Das sind doch hauptsächlich Patienten – oder ich habe es falsch verstanden –, die von vornherein ICS/LABA bekommen hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Welte, bitte.

Herr Dr. Welte (GSK): Das Thema war Folgendes: Im Jahr 2012 wurde die Studie geplant und hat sie begonnen. Die Frage war immer: Wie können wir möglichst viele Patienten in einem kurzen Zeitraum rekrutieren? Obwohl wir dafür alles versuchten, ging die Studie trotzdem deutlich länger als geplant, und erst Ende 2016 war die Studie im Endeffekt beendet. Sie sehen hier einfach, wie die Wirklichkeit dort war: Wir hatten sehr viele Patienten auf einem ICS/LABA, die man switchen konnte. Es gab nicht so viele Patienten, die auf einem ICS-Mono waren, die dann hocheskaliert wurden. Es war nicht die Intention unserer Firma, dass wir sagten, wir wollen hier eine bestimmte Verteilung, sondern es war einfach nur so, wie es in der freien Wildbahn war, und dann hat man einfach geguckt, wie sich das entwickelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Meine Frage: Die Anteile waren in der Größenordnung ungefähr so, dass ein Zehntel der Patienten ICS-Monotherapie hatten und eskaliert wurden, während 90 Prozent umgestellt haben. Das Anwendungsgebiet umfasst ja beide – das ist klar –, und die eine Population ist zudem kleiner. Das könnte ein Grund dafür sein, dass da möglicherweise nichts gezeigt werden konnte. Aber entspricht das ungefähr dem, was Sie in der Praxis haben? Sie, Professor Kroegel, haben ja vom hohen Anteil an Therapiewechslern gesprochen. Wenn Sie irgendein Medikament geben, wie viel Prozent haben Sie dann, die Sie eskalieren, und wie viel Prozent Therapiewechslern? Entspricht es ungefähr dem, was wir in der Praxis haben, oder ist es in der Praxis eher 50 : 50 oder so etwas?

Herr Prof. Dr. Kroegel (Universität Jena): Ich kenne jetzt natürlich nicht jeden einzelnen Patient-Arzt-Kontakt, wie er in der Studie stattgefunden hat. Aber eine Eskalation der Therapie kommt natürlich vor, und das orientiert sich an den klinischen Kriterien, daran, wie sich der Patient bei einer Kontrollvisite, einer Kontrollvorstellung präsentiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe mich vielleicht nicht verständlich genug ausgedrückt. Was ich wissen wollte, ist Folgendes: Wenn Sie jetzt irgendeine ICS/LABA-Kombination ansetzen, ob nun diese oder eine andere, bei wie viel Prozent der Patienten, bei denen Sie so etwas ansetzen, handelt es sich um Therapiewechslern, die schon auf dieser Stufe sind, und bei wie viel Prozent – ungefähr, ganz grob, größenordnungsmäßig – handelt es sich um Patienten, die erstmals diese Kombination bekommen und die vorher auf einer ICS-Monotherapie waren? Oder andersherum gefragt: Bildet diese Studienpopulation, was Sie ja für die Salford Lung Study postulieren, in etwa das ab, was wir in der Praxis haben?

Herr Prof. Dr. Kroegel (Universität Jena): Nach meiner persönlichen Erfahrung gibt es beides. Erstens kommen natürlich Patienten, die mit ICS und einem SABA-Notfallspray nicht vollständig zurechtkommen, das heißt also, keine vollständige Kontrolle erreichen, die Husten haben und sich bei bestimmten körperlichen Aktivitäten eben eingeschränkt fühlen. Sie würde ich in der Tat dann auf eine Kombinationstherapie mit einem langwirksamen Beta2-Mimetikum umstellen, und da bevorzuge ich eben eine Kombination. Das sind vielleicht 10, 15, 20 Prozent.

Außerdem gibt es natürlich auch Patienten, die mir, nachdem ich sie eingestellt habe, sagen, ja, mit dem Medikament komme ich nicht zurecht, oder die sagen, ich habe eine Heiserkeit, seitdem ich dieses Medikament bekomme. Die würde ich in der Tat bei der nächsten Vorstellung auf ein anderes, alternatives Medikament umstellen, und das sind vielleicht auch 10, 15 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wo ist der Rest, wo sind die restlichen Patienten?

Herr Prof. Dr. Kroegel (Universität Jena): Die anderen sind eben mit dem primär verordneten Medikament richtig eingestellt, fühlen sich besser, es ist eine Kontrolle erreicht, und sie haben keine Nebenwirkungen.

Frau Dr. Müller: Okay. Eigentlich hatte ich nach den Patienten gefragt, bei denen man umstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wie viel Prozent aus dem Grund, also nur quantitativ, wie viel Prozent aus dem Grund. – Jetzt haben wir hier 40, die umgestellt werden, von den 100 Prozent, weil 60 Prozent richtig umgestellt werden, und da wäre die Folgerung fifty-fifty, –

Frau Dr. Müller: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): – weil er gesagt hat, 15 bis 20 Prozent [die mit ICS und einem Notfallspray nicht ausreichend eingestellt sind] und 15 bis 20 Prozent [die zwar ausreichend eingestellt sind, aber eine Umstellung auf ein alternatives Medikament bekommen]. Der Rest wäre dann die Kohorte, die richtig eingestellt wurde. Aber das ist jetzt heckensche Bauchvidenz. Vielleicht gibt es irgendetwas anderes.

Herr Prof. Dr. Kroegel (Universität Jena): Um das klarzustellen: Ich ging von den 100 Prozent Patienten aus, die ich im Jahr sehe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Und Sie haben nach den Umstellern gefragt und haben gehört, die Umsteller sind irgendwo – –

Herr Prof. Dr. Kroegel (Universität Jena): Umstellen kann ich ja erst, wenn ich die Patienten schon einmal gesehen habe. Wenn ich sie zum ersten Mal sehe und sie nicht kontrolliert sind, stelle ich schon um; das ist richtig. Aber ich habe natürlich auch Patienten, die erstdiagnostiziert werden, mit denen ich dann irgendwo die erste Therapie beginne und dann bei der erneuten Kontrolle gegebenenfalls umstelle. Aber das sind dann insgesamt, wie ich schon gesagt habe, jeweils 15, 20 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann gebe ich Ihnen noch einmal die Möglichkeit, Frau Stegherr, zusammenfassend ein paar Bemerkungen zu machen, wenn Sie es wünschen.

Frau Stegherr (GSK): Bevor ich kurz zusammenfasse, noch eine Frage: Sie haben am Anfang auch die Analysen zum AQLQ angesprochen. Sollen wir hierzu noch einmal etwas ausführen, oder ist das über unsere schriftliche Stellungnahme erledigt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Sie haben im schriftlichen Stellungnahmeverfahren ausgeführt und haben gesagt, es sei eben nicht abgrenzbar, wann die MID von 0,5 relevant und wann sie nicht relevant ist. Sie haben sich dazu geäußert. Das würden wir selbstverständlich dann auch antizipieren; das ist ganz klar. Das müssen wir jetzt nicht diskutieren; das ist ja eine Frage, die von anderen Stellungnehmern ebenfalls adressiert worden ist: Wo ist jetzt die Relevanz vom G-BA angesetzt, zumal auch in anderen Nutzenbewertungen die MID von 0,5 als relevant angesehen wurden? Das müssen wir jetzt nicht diskutieren. Das war nur so ein Punkt, bei dem ich gedacht habe, okay, wenn irgendjemand dazu eine Frage stellt.

Aber die inhaltliche und die daran anknüpfende Rechtsposition, inwieweit es da einen vernünftigen Cut und irgendwie eine Begründung des G-BA gibt, wieso in dem einen oder anderen Fall unterschiedlich gehandelt wird, ist eine Frage, mit der wir uns auseinandersetzen müssen; das ist ganz klar. Sie können dazu gerne etwas vortragen, wenn Sie möchten; es muss nicht sein, aber Sie dürfen. Sie dürfen alles, weil das ja ein Stellungnahmeverfahren ist und hier niemandem das Wort abgeschnitten wird. Aber das haben wir natürlich.

Frau Stegherr (GSK): Okay, ich wollte nur nicht, dass ich etwas auslasse, was wichtig wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, nein, keine Sorge. Ich passe schon auf.

Frau Stegherr (GSK): Gut. – Dann möchte ich jetzt zur Zusammenfassung und zum Abschluss kommen. Hier gehe ich noch einmal ganz kurz auf den AQLQ ein. Wir konnten durch die Zusatzanalysen einen Vorteil im Hinblick auf die Lebensqualität von Asthmatikern nachweisen. In Zusammenschau mit den Ergebnissen zur Asthmakontrolle ergibt sich in SLS Asthma also eine Überlegenheit von Fluticasonfuroat und Vilanterol gegenüber anderen ICS/LABA in Bezug auf Lebensqualität und Morbidität. Die Ergebnisse sind umso bedeutender, als sie unter Alltagsbedingungen in einer repräsentativen Population nachgewiesen wurden. Ich denke, es ist klar geworden, dass die Salford Lung Study ein einmaliges und besonderes Studienprojekt ist, dessen Ergebnisse für die Patientenversorgung von besonderer Relevanz sind. Dadurch wurde aus unserer Sicht eine therapeutische Verbesserung nachgewiesen. So bleibt zu hoffen, dass unsere Ausführungen auf Resonanz stoßen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben, herzlichen Dank für die Beantwortung der Fragen.

Wir werden uns jetzt zum einen mit der Frage der klinischen Relevanz der AQLQ und zum anderen mit dem entsprechenden Vortrag, jetzt bezogen auf die Anerkennung und die Bewertung durch Zulassungsbehörden, beschäftigen müssen, ganz klar, damit es auch an

dieser Stelle noch zu Protokoll gegeben ist, ebenso mit der MID von 0,5, verbunden mit der Fragestellung, inwieweit in der Studie der entsprechende Versorgungsalltag abgebildet worden ist oder nicht. Dazu war das, was wir jetzt hier diskutiert haben, sehr wertvoll.

Herzlichen Dank, dass Sie da waren. Damit ist diese Anhörung für Sie beendet, während wir noch ein paar Minuten hier sitzen bleiben. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag und eine gute Heimreise.

Schluss der Anhörung: 16:15 Uhr