

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Umeclidinium/Vilanterol**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 25. November 2014  
von 10.04 Uhr bis 11.28 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Welte

Herr Dr. Kropff

Herr PD Dr. Hennig

Frau PD Dr. Tschiesner

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

Frau Geier

Herr PD Dr. Kögler

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

Frau Baltes

Frau Dr. Hitl

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)** und die **Deutsche Atemwegsliga e. V.:**

Herr Dr. Kardos

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

Frau Broeske

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.04 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier beim Gemeinsamen Bundesausschuss zu einer Anhörung im Rahmen des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung. Es geht hier konkret um Anoro, ein Produkt, das zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit COPD eingesetzt wird. Anlass und Grundlage der heutigen mündlichen Anhörung ist zum einen das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Dossier und die daraus resultierende Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Oktober 2014, die zu dem Ergebnis gelangt, dass ein Zusatznutzen in beiden Populationen nicht belegt ist. Hierzu hat es eine ganze Reihe von Stellungnahmen gegeben. Stellungnahmen zu der Dossierbewertung des IQWiG haben abgegeben GlaxoSmithKline – das ist klar –, dann das Asthma- und Allergiezentrum Leverkusen, die Deutsche Atemwegsliga und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, der vfa, Novartis und Boehringer Ingelheim.

Wir können heute zur Anhörung begrüßen Frau Dr. Tschiesner, Herrn Dr. Hennig, Herrn Dr. Kropff und Herrn Dr. Welte für GlaxoSmithKline, Herrn Dr. Kardos – er fehlt, er sitzt noch im Flieger – von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und für die Deutsche Atemwegsliga, Frau Broeske – Frau Broeske, wir begrüßen Sie; ich sehe Sie heute zum ersten Mal, herzlich willkommen, viel Freude bei den weiteren Sitzungen, die Sie hier miterleben werden; Sie werden sicherlich merken, dass es zu einem festen und unverzichtbaren Bestandteil des Monatsplans wird, wenn man diese Anhörungen hat – und Herrn Rasch vom vfa – der kann Sie dann entsprechend informieren und die Freude steigern –, Frau Dr. Hitl und Frau Baltes von Novartis sowie Frau Geier und Herrn Dr. Kögler von Boehringer Ingelheim. Dann haben wir Sie alle aufgerufen. Ich will der guten Ordnung halber darauf hinweisen – diejenigen, die öfter hier sind, wissen das –, dass wir Wortprotokoll führen. Deshalb bitte, wenn Sie sich melden, jeweils den Namen, die Fachgesellschaft oder das entsendende Unternehmen oder den Verband nennen.

Wir werden uns heute, wie gesagt, mit den Ergebnissen der Dossierbewertung und den Stellungnahmen zu befassen haben. Wir sollten ein besonderes Augenmerk auf die Problemstellung lenken, dass der pharmazeutische Unternehmer für die Patientenpopulation 1 alle Patienten genommen hat, die dem Schweregrad entsprechen, aber dabei auch Patienten eingeschlossen hat, die ICS erhalten haben. Dies entspricht nach Auffassung des IQWiG nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pharmazeutische Unternehmer begründete das damit, dass die Gabe von ICS eher dem Versorgungskontext entspräche. Wir haben uns bei mehreren Anhörungen zu COPD-Produkten auch mit dieser Problematik beschäftigt und das in diesen Anhörungen von verschiedenen Klinikern gehört. Das IQWiG hat in der Dossierbewertung hilfsweise, soweit es möglich war, nur die Patienten ohne ICS betrachtet. Hier lagen aber nicht für alle Endpunkte Daten vor. Sie, der pU, haben im schriftlichen Stellungnahmeverfahren dann noch entsprechende Daten nachgereicht.

Für mich stellt sich hier ganz zentral die Frage, ob es sich hierbei um Analysen handelt, die sich ausschließlich als Reaktion auf die Kritik aus der Dossierbewertung beziehen oder – das ist verfahrenstechnisch ganz wichtig – ob hier Subgruppenanalysen nachgereicht worden sind, die von Anfang an auch schon hätten im Dossier dargestellt werden können und müssen. Das ist der ganz entscheidende Punkt. Wir müssen uns schwerpunktmäßig mit diesen Fragestellungen beschäftigen. Wir sollten uns aber auch mit Notfallmedikation und FEV<sub>1</sub> als Surrogatendpunkt beschäftigen und mit verschiedenen anderen Punkten, die sich aus dem indirekten Vergleich gegenüber anderen Wirkstoffen ergeben. Das sind aus meiner Sicht die Schwerpunkte.

Ich würde jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zusammenfassend zu der Dossierbewertung Stellung zu nehmen. Herzliche Bitte ist, nicht die gesamte Stellungnahme vorzulesen, die haben wir gelesen, die haben wir auswendig gelernt, die haben wir verkürzt, exzerpiert, in Tabellenform dargestellt, sodass das nicht noch einmal komplett heruntergebetet werden muss. Entscheidend ist für uns, dass Sie versuchen, auf die wesentlichen Knackpunkte, die ich eben versucht habe zu adressieren, einzugehen. Wer möchte beginnen? – Herr Dr. Kropff, bitte schön.

**Herr Dr. Kropff (GSK):** Sehr geehrter Herr Hecken! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Zu den von Ihnen angesprochenen Punkten, insbesondere: War das nun eine Reaktion?, können wir Ihnen gerne den gesamten Kontext geben, wie wir das Dossier ursprünglich geplant haben, wie wir es eingereicht haben und wie man diese Nachreichung aus unserer Sicht zu bewerten hätte.

Als Erstes möchte ich Ihnen das Team von GlaxoSmithKline vorstellen, das heute angereist ist. Die Namen haben Sie bereits genannt. Ich beginne mit meiner ärztlichen Kollegen Frau Privatdozentin Dr. Uta Tschiesner vom medizinischen Fachbereich Atemwege, Privatdozent Dr. Michael Hennig, Leiter Biometrie und Epidemiologie, Dr. Robert Welte, Leiter Neue Produkte und Gesundheitsökonomie, und ich selber, Stefan Kropff, bin Arzt und leite den Fachbereich Pneumologie in der Medizin.

Wir sprechen heute über Anoro, der ersten global, also Japan, USA und Europa, zugelassenen Fixkombination einmal täglich zur Behandlung der chronischen Erkrankung COPD, bestehend aus einem LAMA und einem LABA. Wie Sie gesagt haben, das IQWiG sieht keinen Zusatznutzen. Wir möchten hier nur vier wichtige Punkte kurz zusammenfassen – keine Sorge, ich fasse mich da sehr kurz –, die uns auch für die heutige Debatte wichtig erscheinen, werden uns aber auch, wie Sie vorgeschlagen haben, zur Notfallmedikation äußern und würden es sehr schätzen, wenn wir vor allen Dingen dies heute diskutieren könnten.

Der erste Punkt: die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wir schätzen zunächst sehr, dass wir mit der Vorgabe der ZVT durch den G-BA die Möglichkeit hatten, unsere komplette pivotale Evidenz aus der Phase III im direkten Vergleich Anoro vs. Tiotropium ins Dossier einbringen zu können. Nach unserer Auffassung halten wir uns an die vom G-BA vorgegebene ZVT. Es gibt allerdings unterschiedliche Auffassungen bezüglich der Behandlung vorbestehender inhalativer Kortikosteroide. Die Argumente dazu sind, wie Sie sagen, ausführlich ausgetauscht worden. Das IQWiG hat sich da klar positioniert. Wir haben versucht, unsere Position in der Stellungnahme noch einmal deutlich zu machen. Die Diskussion zu Ultibro vor einigen Wochen hier war zu diesem Thema sehr ausführlich. Wir wollen dies nicht wiederholen, sondern nur einen Punkt erwähnen, der uns wichtig erscheint. Im ursprünglichen Dossier, also unserem Dossier, haben wir dargelegt, dass die Gabe oder Nichtgabe von ICS kein Effektivitätsmodifikator für das war, was wir an Effekten zwischen diesen beiden Therapien gesehen haben. Durch die alleinige Betrachtung der Subpopulation der Nicht-ICS-Patienten – das sind etwa 50 Prozent der ursprünglichen Kohorte – entstehen natürlich Subgruppen, für die das Randomisierungsprinzip der Gesamtkohorte nicht mehr gilt. Inklusiv Stellungnahme betrachten wir 432 Subgruppen. Wir möchten uns ausdrücklich für die Möglichkeit bedanken, im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens alle geforderten Analysen für diese Teilpopulation vorzulegen. Rückblickend würden wir aus heutiger Sicht das Dossier auch in diesem Aspekt komplett eingereicht haben.

Zum zweiten Punkt: Sicherheit in der Non-ICS-Subgruppe. Aufgrund einzelner fehlender Subgruppenanalysen zu Mortalität, Morbidität und Sicherheitsparametern in dieser Subgruppe, die im Dossier fehlten, sprach das Gutachten davon, dass hier „ein größerer Schaden... nicht ausgeschlossen werden kann“. Wir glauben, dass wir mit der Stellungnahme diesen Punkt entkräften konnten: Es zeigte sich in den vorgelegten Analysen der Subgruppe bezüglich unerwünschter Ereignisse und schwer-

wiegender unerwünschter Ereignisse und Mortalität vergleichbare Sicherheit wie in der Gesamtkohorte.

Bei den Exazerbationen zeigte sich in der Subgruppe ein Effekt in einer Studie zugunsten von Tiotropium. Bei dieser Beobachtung gilt es aber zu bedenken, dass die größte Einzelstudie in der Gesamtpopulation einen signifikant vorteilhaften Effekt von Anoro zeigte. Wir sehen hier also sehr volatile Ergebnisse, die im Kontext des Studiendesigns aber nachvollziehbar sind. Wir sprechen zu über 90 Prozent über Wenigexazerbierer, also Patienten, die keine oder maximal eine Exazerbation im Vorjahr hatten, wir sprechen auch über eine Studiendauer von 24 Wochen. Das alles erklärt, dass wir absolut wenige Ereignisse haben, um die es geht, konkret 6 Prozent der Kohorte hatten eine Exazerbation, in der hier diskutierten Subgruppe geht es um 19 Ereignisse, die zu dem signifikanten Effekt in der Non-ICS-Subgruppe geführt haben. Wissenschaftlich ist es wenig plausibel, dass sich maximale Bronchodilatationen bezüglich Exazerbationen nachteilig gegenüber einer teilweisen Dilatation auswirken sollten. Hier wurde in Publikationen bisher eher das Gegenteil berichtet.

Dritter Punkt: FEV<sub>1</sub>-Validierung. FEV<sub>1</sub> war bekanntlich der primäre Zielparameter aller Studien, die vor 2011 geplant wurden und hier betrachtet werden. Auf diesen Endpunkt waren alle Studien gepowert. Eine Validierung auf die patientenrelevanten Outcomes TDI, SGRQ und Exazerbationen lag damit nahe. Wir haben unseres Wissens die umfassendste und nach den geforderten Methoden des G-BA erstellte Validierung dazu vorgelegt mit mehr als 60.000 Patienten aus 52 Studien. Wir finden in dieser Analyse eine Korrelation zwischen 0,6 und 0,7 zwischen FEV<sub>1</sub> und den genannten Parametern. Wir denken, dass diese wichtigen Ergebnisse in die Beurteilung des Zusatznutzens von Anoro Eingang finden sollten.

Vierter Punkt: Relevanz des indirekten Vergleichs zu Ultibro. Natürlich ist das nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie. Da stimmen wir dem IQWiG natürlich zu. Aber es ist auch heute schon so, dass ein behandelnder Arzt in der Praxis, wenn er an eine Kombinationstherapie denkt, sich zwischen Anoro und Ultibro entscheidet. Das sind die beiden im Moment verfügbaren. Deswegen glauben wir, dass es zur relativen Einordnung dieser beiden neuen Therapieoptionen eine hilfreiche Zusatzinformation ist, diesen indirekten Vergleich zu berücksichtigen, der zeigt, dass auch die untersuchten Parameter eine sehr vergleichbare Wirksamkeit in den beiden Phase-III-Programmen aufweisen.

Kommen wir zum letzten Punkt, zu dem Punkt, den wir aus unserer Sicht gerne am intensivsten beleuchten würden, zur Rolle der Notfallmedikation. Zunächst ist wichtig, festzuhalten, dass wir in der Gesamtkohorte wie in der eingereichten Subpopulation auf diesen Parameter bezogen positive Effekte in der Metaanalyse sehen. Wir glauben, dass das von einiger Bedeutung ist. Grob gesprochen ist es so, auf ein Jahr hochgerechnet sprechen wir über gut drei Wochen mehr notfallmedikationgebrauchsfreier Tage für Anoro im Vergleich zur Monotherapie mit Tiotropium. Wir glauben, das ist sicherlich erstrebenswert und unseres Erachtens relevant für eine chronische Erkrankung wie die COPD. Ähnlich wie bei den Exazerbationen ist die Symptomatik, die zur Nutzung von Notfallsprays führt, durch das unmittelbare Erleben der Patienten der Dyspnoe getriggert. Dieses Erleben ist quasi eine ungefilterte, über den gesamten Zeitverlauf der Studie erfasste und tagesaktuelle „Abstimmung mit den Händen“, wenn Sie so wollen, bezüglich einer nicht hinreichenden Dauertherapie. Wir denken, es ist kaum ein direkt patientenrelevanter und wahrscheinlich sensitiverer Parameter denkbar, wenn man an die Symptome der COPD denkt. Ein wichtiger Punkt scheint uns auch zu sein, dass die klinische Studienwelt und die Praxis an diesem Punkt sehr nahe beieinanderliegen. In Studien wie im wirklichen Leben erhalten Patienten ein Bedarfsmedikationsspray vom Arzt, das sie selbstständig benutzen, ohne dass sie vorher jemanden konsultieren. Insofern glauben wir, dass das auch ein wichtiger Unterschied ist und unmittelbar plausibel ist, wenn wir eine solche Beobachtung in der Studie machen, die sich derart auch im realen Leben eines COPD-Patienten direkt niederschlägt.

An dieser Stelle wäre natürlich insbesondere der Kommentar von Herrn Kardos oder anderen anwesenden Klinikern ganz hilfreich, wie das von den Fachleuten eingeschätzt wird. Wir sehen also in Analogie zu den Exazerbationen den Endpunkt „Einsparung von Notfallmedikation“ als direkt patientenrelevant an. Unseres Erachtens handelt es sich also nicht um einen Surrogatendpunkt, der einer Validierung bedürfte. Wir halten die Exazerbationen und den Gebrauch von Notfallmedikation eher für graduell unterschiedlich, aber nicht prinzipiell unterschiedlich.

Zusammenfassend glauben wir, dass die vorgelegten Analysen zur Subgruppe die offenen Fragen adressiert haben und für Anoro vor allem auf Basis der positiven Effekte auf den Gebrauch von Notfallmedikation – einem patientenrelevanten Endpunkt – auch in der Nicht-ICS-Subgruppe ein Zusatznutzen gerechtfertigt ist. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese einführende zusammenfassende Darstellung. Ich hoffe, dass Herr Kardos im Verlauf der Anhörung noch kommt, sonst würde ich am Ende das, was er für die Fachgesellschaft gesagt hat, in zentralen Punkten hier zu Protokoll geben, damit das in die mündliche Anhörung eingeführt ist. Was ich an dieser Stelle aus der Stellungnahme von Herrn Kardos, weil es einen Punkt, den Sie angesprochen haben, unmittelbar adressiert, vortragen möchte, ist, dass er wie viele andere sagt, dass der generelle Ausschluss von Patienten mit ICS aus der Bewertung nicht durch die Leitlinienempfehlung gedeckt ist. Sie haben vorgetragen, dass es an der Versorgungsrealität vorbeigeht, weil 70 Prozent der im klinischen Kontext auftretenden Patienten eine entsprechende Vorbehandlung erfahren haben. Das will ich an dieser Stelle aus der Stellungnahme der Fachgesellschaft einführen. Zur Notfallmedikation finde ich im Augenblick konkret nichts, aber da schaue ich gleich nach, damit wir das der guten Ordnung halber dann zu Protokoll erklärt haben, weil das für die Genese eines Beschlusses ganz wichtig ist.

Ich frage die Patientenvertretung, die Bänke: Gibt es zu diesem einleitenden Vortrag Nachfragen oder Diskussionsbedarf? – Herr Vervölgyi.

**Herr Vervölgyi:** Ich möchte zunächst auf den Ein- oder Ausschluss von ICS-Patienten eingehen. Sie haben in Ihrer Stellungnahme selber gesagt, dass die Betrachtung der Patienten mit ICS zwar der Versorgungsqualität entspräche, trotzdem erwähnen Sie an anderer Stelle, dass es nachweislich ein Overuse an ICS-Gebrauch ist, was wieder dagegen spricht, ob es leitliniengerecht ist, diese Patienten zu betrachten. Im Dossier haben Sie gesagt, dass ICS kein Effektmodifikator ist und es deswegen gerechtfertigt ist, die Gesamtpopulation zu betrachten. Aber gerade diese Daten haben wir nicht gehabt, weil wir nur für zwei Endpunkte Daten zu den Patienten ohne ICS-Gebrauch hatten, für die anderen Endpunkte lagen diese nicht vor. Deswegen war es gar nicht nachvollziehbar, ob es tatsächlich kein Effektmodifikator ist.

Dritter Punkt dazu: Sie sagten, das Randomisierungsprinzip wäre nicht auf diese Subpopulation ausgelegt gewesen. Wenn man infrage stellt, dass eine Stratifizierung der randomisierten Gruppe anhand eines Baselinecharakteristikums die Randomisierung infrage stellt, dann würde ich die Randomisierung insgesamt infrage stellen. Denn eigentlich ist es kein Problem, eine Stratifizierung anhand des Baselinecharakteristikums zu bilden. Methodisch ist das kein Problem.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Wer möchte darauf replizieren?

**Herr Dr. Kropff (GSK):** Ich würde vorschlagen, dass sich zu dem ersten Punkt Frau Tschiesner und zu dem zweiten und dritten Punkt Herr Hennig äußern.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön.

**Frau Dr. Tschiesner (GSK):** Eine Frage noch. Sie hatten adressiert, dass es diesen Overuse von ICS gibt, und auch gesagt, dass wir das in unserer Stellungnahme und im Dossier adressieren. Dürfte ich noch einmal nachfragen, was genau Ihre Frage war?

**Herr Vervölgyi:** Das war keine Frage, das war eine Feststellung. Eigentlich geben das die Diskussionen wieder, die in den letzten Anhörungen zu diesem Thema geführt worden sind, nämlich hinsichtlich der Rechtfertigung, ob man die Patienten mit ICS betrachtet oder nicht. Will man also wissen, wie es tatsächlich in der Wirklichkeit ist oder wie Patienten leitliniengerecht behandelt werden sollten? Das waren, glaube ich, genau die Punkte der letzten Anhörung zu diesem Thema. Es besteht Einigkeit, dass die Versorgungswirklichkeit nicht den Leitlinien entspricht. Das wollte ich damit nur zum Ausdruck bringen.

**Frau Dr. Tschiesner (GSK):** Soll ich unsere Punkte dazu wiederholen? Es gibt diesen Overuse, ja. Sie hatten angedeutet, dass gleich Studien durchgeführt werden sollten, bei denen Patienten, die ICS bekommen, in der Population von vornherein herausgerechnet würden. Wir hatten uns, glaube ich, schon dazu geäußert, indem wir gesagt haben, diese Patienten bekommen ICS. Es entspricht wahrscheinlich nicht den Leitlinien. Es ist ein erheblicher Teil in unserer Population, 50 Prozent. Aber das ist wahrscheinlich kein Zufall. Wir würden die ganze Population verändern, wenn man diese Patienten herausrechnen würde. Die Studienärzte, die die Patienten behandeln, setzen am Anfang der Randomisierung die Medikamente ein und entscheiden, ob sie ICS in konstanter Dosis beibehalten wollen oder nicht. Wir gehen davon aus, dass man die Aussagefähigkeit, die Validität einer solchen Studie und die Übertragbarkeit auf den Versorgungsalltag erheblich reduzieren würde, wenn man diese doch große Kohorte, die wahrscheinlich nicht zufällig, sondern eine bestimmte Teilpopulation ist, herausnehmen würde.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Möchten Sie darauf replizieren? – Nein. Sie nehmen es zur Kenntnis. Bitte schön, Herr Hennig.

**Herr Dr. Hennig (GSK):** Ich würde gern die anderen beiden Punkte von Ihnen adressieren. Stichworte waren Effektmodifikation und Randomisierungsprinzip. Kurz zur Effektmodifikation. Wir haben bereits im Rahmen des Dossiers Interaktionstests durchgeführt, in denen wir untersucht haben, ob es sich bei dem Gebrauch von ICS um eine Effektmodifikation handelt. Diese Interaktionstests wurden ganz konkret für sieben Endpunkte durchgeführt. FEV<sub>1</sub>-Endpunkte waren dabei, TDI-Responder, Notfallbehandlungen, Notfallmedikation Inhalation, FEV<sub>1</sub>-Responder und auch die SGRQ-Responder. Die Interaktionstests haben wir nach gängiger Praxis durchgeführt, insgesamt 20 Interaktionstests. Wir haben konkret in einem Fall einen p-Wert < 5 Prozent beobachtet, sodass wir zu der Aussage gekommen sind, aufgrund der im Dossier vorliegenden Evidenz sehen wir bei den gerade genannten Endpunkten keine Effektmodifikation.

Zum Randomisierungsprinzip. Wir wollten an dieser Stelle nur noch einmal klarmachen, dass es sich hierbei nicht um einen Stratifikationsparameter handelte. Das hätte man vielleicht im Nachhinein besser tun können. Es lag also keine stratifizierte Randomisierung vor. Wir stellen aber nicht die Randomisierung als solche infrage. Wir wollten nur darauf hinweisen, dadurch, dass keine Stratifikation durchgeführt wurde, hätte das Randomisierungsprinzip an dem einen oder anderen Punkt zu leicht unbalancierten Verhältnissen geführt. Aber wir stellen nicht die Randomisation grundsätzlich infrage. – Danke.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Ich stelle zunächst für das Protokoll fest, dass um 10:28 Uhr Herr Dr. Kardos eingetroffen ist. – Herr Vervölgyi, wollten sie eine Nachfrage stellen?

**Herr Vervölgyi:** Ich wollte nur einen Punkt klarstellen. Es geht um die Effektmodifikation. Es waren tatsächlich nur die p-Werte vorhanden. Es ließ sich anhand der Daten im Dossier nicht hinreichend überprüfen, ob die Effektmodifikation tatsächlich da ist. Dazu braucht man die Daten der Subgruppen. Ohne diese geht es einfach nicht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Hennig.

**Herr Dr. Hennig (GSK):** Da möchte ich auch noch einmal klarstellen, wir haben sehr wohl für die einzelnen Subgruppen für die genannten Parameter nicht nur die p-Werte dargestellt, sondern auch die Subgruppen deskriptiv beschrieben, Metaanalysen durchgeführt. Für die genannten Parameter liegen im Dossier sehr wohl entsprechende deskriptive Auswertungen inklusive Vergleiche der Gruppen in den jeweiligen Subgruppen vor.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi, eine Replik? Das kann man so nicht stehen lassen.

**Herr Vervölgyi:** Nein. Zu dem Effektmodifikator ICS-Gebrauch lagen halt keine Daten für die Subgruppen vor, sondern tatsächlich nur zu den beiden Endpunkten SGRQ und TDI. Zu allen UE-Endpunkten und allen anderen Endpunkten lagen diese Daten nicht vor, sonst hätten wir sie in unserer Dossierbewertung darstellen können.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Hennig, jetzt wieder eine Replik, und dann machen wir Schluss.

**Herr Dr. Hennig (GSK):** Nur ganz kurz. Wir haben da eine leicht unterschiedliche Auffassung. Ganz konkret sind es sieben Endpunkte, die ich gerade genannt habe. FEV<sub>1</sub> – gewichtete FEV<sub>1</sub> – hatten wir im Dossier, wir hatten TDI-Responder drin, wir hatten Notfallbehandlungen als zwei Parameter drin, wir hatten die FEV<sub>1</sub>-Responder drin, wir hatten die SGRQ-Responder drin. Das sind für mich sieben Parameter, die wir definitiv drin hatten. Ich glaube, damit können wir diese Diskussion vielleicht beenden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Sie hatten zur Patientenrelevanz der FEV<sub>1</sub> ausgeführt und sind auch auf die Verringerung der Notfallmedikation eingegangen. Im Besonderen sagten sie, es seien realistische Studienbedingungen, und es habe dadurch eine Verringerung der Dyspnoe gegeben. Die Lebensqualität, gemessen mit dem validierten SGRQ, ist zumindest im Gesamteffekt in den drei Studien nicht signifikant. Wie erklären Sie sich diese Tatsache?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte?

**Frau Dr. Tschiesner (GSK):** Ihre Frage, Frau Teupen, zielt darauf ab, dass wir bei Notfallmedikation auch in der Nicht-ICS-Gruppe wie in der Gesamtpopulation statistisch signifikante Dinge zeigen, aber in der Lebensqualität in zwei Studien sind sie nicht signifikant, in der dritten signifikant und in der Totalität der Daten eben nicht mehr signifikant, sondern wir haben nur noch den Trend, der nicht signifikant ist. Eine Überlegung, die ich dazu in den Raum stellen möchte, ist die Frage, wie Notfallmedikation oder diese kurzwirksamen Sprays genommen werden. Die COPD ist eine chronische Erkrankung. In allen Leitlinien, in denen Sie nachschauen, ist es immer die Basistherapie, egal was an langwirksamen Medikamenten später dazugegeben wird. Jeder Patient kennt diese kurzwirksamen Sprays und weiß, dass er vor Ereignissen – beim Asthma ist es ähnlich –, vor körperlicher Belastung, wenn er einen Bus erreichen will, wenn er sich körperlich anstrengt, einkaufen geht, was auch immer,

dieses Spray nimmt. Es wirkt nur wenige Stunden, aber in dieser Zeit werden die Atemwege weiter, und er bekommt mehr Luft. Die Idee des Konstrukts, die ich dazu im Kopf habe, ist der Patient, der vor einem solchen Ereignis wie „Ich gehe gleich einkaufen“ oder „Ich muss gleich Treppen steigen“ ein Spray nimmt, dann geht es ihm für eine gewisse Zeit auch besser, weil die Atemwege weiter werden. Wenn man abends den SOBDA, den Kurzatmigkeitfragebogen, oder den Lebensqualitätsfragebogen ausfüllt, könnte es sein, dass durch die Gabe des Sprays vor den Ereignissen quasi die Effekte in den Fragebögen, die ja after the fact erhoben werden, als Trend wegtitriert werden. Einfach dadurch, dass man es nimmt, sieht man im Lebensqualitätsfragebogen nichts. Sie sprachen den SGRQ an. Der SGRQ ist als Lebensqualitätsfragebogen gemacht worden. Da sind Fragen drin wie: Stört es Sie, wenn Sie im Alltag ihre Sprays nehmen müssen? Das ist eine Frage, die ist bei der Lebensqualität selbstredend sehr wichtig. Es ist allerdings die Frage, ob das die geeignete Frage ist, um damit einen Unterschied zwischen zwei Medikamenten darzustellen. Es sind gute Lebensqualitätsfragebögen, aber ob die ausschließlich das Problem adressieren, das wir heute hier lösen wollen, wüsste ich auch nicht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Welte dazu.

**Herr Dr. Welte (GSK):** Dürfte ich noch etwas ergänzen? Aus unserer Sicht ist die Notfallmedikation der sensitivste Parameter, den es hier gibt, weil der Patient Notfallmedikation nicht aus Spaß nimmt, sondern nur, wenn er sie wirklich braucht. Von daher ist es wirklich das sensitivste Maß. Gehen wir in die Lebensqualitätsfragebögen hinein, in den Saint George's, der ist gut validiert, aber darauf war keine der Studien gepowert. Deshalb haben wir die FEV<sub>1</sub>-Validierung gemacht, weil auf diese Parameter nicht gepowert war, nicht auf Saint George's, nicht auf TDI. Das waren die sekundären. Darauf waren die Studien nicht gepowert. Von daher ist es nicht überraschend, dass keine der Studien in der Teilpopulation, wo ich noch mehr Power verliere, also in der Nicht-ICS-Population, mehr signifikant ist. Es war für uns positiv überraschend, dass in der Gesamtpopulation die größte Studie, die ZEP-Studie, signifikant positiv im Saint George's war.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich habe eine Frage zu etwas, was vorhin diskutiert wurde. Es ging um die Interaktionstests für die Subgruppe. Im Laufe der Diskussion ist mir zur Lebensqualität eine weitere Frage gekommen. Kurz zur Lebensqualität. Frau Dr. Tschiesner, denken Sie nach dem, was Sie ausgeführt haben, dass es das richtige Instrument war? Wenn ich Ihnen richtig folgen konnte, haben Sie eigentlich dargelegt, dass das, was man hätte messen wollen, mit diesem Instrument eigentlich nicht gemessen wurde. Das ist die eine Frage.

Bei der zweiten Frage gehe ich etwas zurück. Es geht um die Subgruppe ICS. Da hatte ich es so verstanden, dass Interaktionstests hauptsächlich für Morbiditätsendpunkte gemacht wurden. Da gab es eine längere Diskussion. Ich hätte eine Frage zu den Safety-Endpunkten. Sie haben gesagt, dass Sie für die Morbidität aufgrund der Tests keine Interaktion sehen. Aber Sie haben, wenn ich es richtig verstanden habe, keine Interaktionstests für Safety-Endpunkte gemacht. Wenn Sie kurz etwas dazu sagen könnten. Würden Sie annehmen, dass es auch in diesem Bereich keine Interaktionen gibt, und wenn, warum? Wenn Sie das dann begründen könnten. Das finde ich vom Medizinischen her erst einmal nicht so plausibel. Es ist ein wichtiger Punkt, dass kritisiert worden ist, dass wegen dieser Nichtverwertbarkeit ein größerer Schaden nicht ausgeschlossen werden kann.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? Die Reihenfolge ist mir egal.

**Herr Dr. Hennig (GSK):** Ich würde gerne auf den letzten Punkt eingehen, die Interaktionstests, die wir durchgeführt haben. Ich muss die Liste nicht noch einmal wiedergeben. Aber es ist richtig, das waren Morbiditätsparameter, sieben Morbiditätsparameter. Wir haben keinen Safety-Parameter, wir haben keine schweren unerwünschten Ereignisse und andere Safety-Parameter im Rahmen des Dossiers erstellt, haben aber im Rahmen der Stellungnahme die entsprechenden Analysen nachgelegt und sehen nach Sicht der Daten, wo wir gesehen haben, wie das Safety-Geschehen in der Gesamtgruppe und wie es in der Teilgruppe ist, keine Unterschiede, sodass wir auch bei den Safety-Parametern keine Evidenz haben, aus der wir ableiten können, es bestünde ein Unterschied bei der Non-ICS-Gruppe im Vergleich zur Hauptgruppe.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, eine Nachfrage.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Sie haben sich jetzt auf die nach der Stellungnahme nachgereichten Daten bezogen. Sie haben ja die Subgruppenauswertung nachgereicht. Meine Frage war eigentlich – die haben wir im Moment noch nicht formal bewertet –: Warum sind Sie davon ausgegangen, dass das im Safety-Bereich keine Rolle spielt? Die Frage ist: Warum haben Sie diese Daten nicht gleich vorgelegt? Da muss es irgendeine Rationale gegeben haben. Ich als Laie in diesem Bereich würde denken, dass diese Medikation einen erheblichen Unterschied im Bereich der Safety machen könnte. Kortikoide sind nun nicht gerade nebenwirkungsarm, und man könnte sich das vorstellen. Wenn Sie einfach noch etwas dazu sagen: Warum erst jetzt?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Hennig.

**Herr Dr. Hennig (GSK):** Wir haben zum Beispiel aus Fallzahlüberlegungsgründen darauf verzichtet, die Mortalität weiter in die entsprechende Subgruppe herunterzubrechen. Es gab insgesamt elf Todesfälle, die wir beobachtet haben. Da erschien uns die Fallzahl zu gering, um das noch weiter in die Subgruppe herunterzubrechen. Wir haben es natürlich nachgeliefert. Es waren dann sieben Todesfälle in der Nicht-ICS-Subgruppe, aber hauptsächlich waren diese Entscheidungen von der Größe der Fallzahl der entsprechenden Gruppe getrieben.

(Frau Dr. Chr. Müller: Für die Mortalität?)

– Für die Mortalität, ja.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Reicht das?

**Frau Dr. Chr. Müller:** Eigentlich hatte ich nach der Safety gefragt und warum Sie bei der Safety die entsprechende Subgruppenauswertung nicht schon gleich im Dossier vorgenommen hatten. Das war meine Frage. Vielleicht war ich etwas missverständlich.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Hennig.

**Herr Dr. Hennig (GSK):** Entschuldigung, wenn ich Sie da missverstanden habe. Mortalität ist aus unserer Sicht natürlich der oberste Safety-Endpunkt und von höchster Relevanz, selbstredend. Aber darüber hinaus – da haben Sie recht – gibt es noch andere Safety-Endpunkte, die auch Gegenstand des Dossiers waren, ganz konkret die schweren unerwünschten Ereignisse. Auch dort ging es – für die Patienten glücklicherweise – um kleine Fallzahlen, die wir beobachtet haben. Es gibt immer die Forderung, dass man innerhalb des Dossiers Subgruppen hinsichtlich des Schweregrades der Krankheit machen muss. Bei einigen Safety-Parametern haben wir halt andere Schweregradparameter hergenommen, um Subgruppen zu bilden, an dieser Stelle zum Beispiel die COPD-Stufen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Tschiesner jetzt zur Frage der Geeignetheit der Lebensqualität.

**Frau Dr. Tschiesner (GSK):** Sie hatten quasi gefragt, weshalb wir den Lebensqualitätsfragebogen SGRQ mit aufgenommen haben, wenn ich doch jetzt gerade auf die Frage von Frau Teupen gewisse Fragezeichen aufwerfe. Es ist eine sehr berechtigte Frage. Zunächst einmal: Wir haben den SGRQ genommen, weil es einer der am besten validierten Fragebögen im Bereich Lebensqualität ist. Er ist auch spezifisch für COPD. Er ist also, denke ich, methodisch eines der besten Instrumente. Er steht auch in den Leitlinien der europäischen Zulassungsbehörde, EMA, sodass wir auch mit Blick auf die Zulassung diese Daten brauchten. Deshalb haben wir ihn genommen. Nach wie vor gibt es im Moment, denke ich, keine ideale Lebensqualitätsfragestellung für die Fragen, die wir hier heute diskutieren. Die Lebensqualität wurde aus einem anderen Kontext heraus erhoben. Aber von denen, die verfügbar sind, ist es wahrscheinlich der beste Fragebogen.

Zum zweiten Teil Ihrer Frage, warum wir nichts sehen. Ich möchte darauf hinweisen, dass wir vom Trend her sehr wohl etwas sehen. Wir haben von den drei Studien eine, die statistisch signifikant ist, und das ist auch noch die größte Studie, die die größte Fallzahl hat und, wie Herr Welte gerade ausgeführt hat, damit die größte Power hat. Ich glaube, das hat mit der geringen Fallzahl zu tun, die wir deshalb in den Studien haben, weil der primäre Endpunkt jeweils Lungenfunktion und FEV<sub>1</sub>-Ansprechen war. – Reicht das? Ist das ausreichend?

(Frau Dr. Chr. Müller: Das reicht!)

– Danke schön.

**Herr Dr. Welte (GSK):** Ich wollte noch einen kurzen Nachsatz dazu machen. Erstens zur Notfallmedikation und zur Lebensqualität. Notfallmedikation ist so eine Sache. Das kann sowohl in der Morbidität als Wirksamkeitsparameter als auch in die Lebensqualität einzahlen. Es ist auch nicht ganz klar, wo man es dann verortet. Wir hatten es im Dossier in der Morbidität verortet. Da würden wir es auch erst einmal lassen. Aber sicherlich könnte man es auch auf die Lebensqualität einzahlen lassen. Wir sind völlig bei Ihnen, Frau Teupen, das hatten wir uns auch überlegt: Wenn wir in der Notfallmedikation etwas sehen, sind wahrscheinlich die vorhandenen Lebensqualitätsmessinstrumente nicht ausreichend sensitiv. Hier besteht sicherlich Forschungsbedarf.

Zur Notfallmedikation und warum wir sie in die Morbidität verortet haben. Weil der G-BA sich mit der Frage der Notfallmedikation im Jahre 2010 schon einmal auseinandergesetzt hat. Sie können sich vielleicht an den damaligen Therapiehinweis Omalizumab, schweres Asthma, erinnern. Dort wurde er im Beschluss als Wirksamkeitsparameter vermerkt. In den Tragenden Gründen wurde dazu geschrieben, dass die Reduktion von Notfallmedikation, dokumentiert durch den Patienten mittels Tagebüchern, als eine ausreichende Verbesserung der Asthmakontrolle anzusehen ist: „Dies ist durch das sorgfältige Führen geeigneter Tagebücher durch den Patienten zu dokumentieren.“ Genau dies haben wir in unseren Studien gemacht. Wir haben die wirklich ganz sorgfältig dokumentiert, immer auch mit Qualitätskontrolle. Sobald klar war, dass ein Fehler oder ein Gap vorlag, wurde der Patient nachgeschult. Im Detail kennt sich Herr Hennig dazu am besten aus.

**Herr Dr. Hennig (GSK):** Ich kann diesen Punkt gerne kurz ausführen. Wir haben in der Tat bei der Messung der Notfallmedikation auch mithilfe elektronischer Diaries gearbeitet, die die Möglichkeit geboten haben, die tägliche Eintragung des Patienten zu überprüfen und somit eine hohe Datenqualität sicherzustellen. In der konkreten Situation lief das so ab, dass die Patienten jeden Abend die Informationen in die elektronischen Tagebücher eintragen mussten hinsichtlich des Gebrauchs der Notfall-

medikation, das heißt, sie mussten auch explizit aufführen, wenn sie keine Notfallmedikation benutzt haben. Fehlte in dem einen oder anderen Fall dieser Eintrag, wurde der Patient nach viermaligem Anmahnen darüber informiert oder wurde erst einmal nachgeschult, und es wurde versucht, die Anzahl von fehlenden Werten auf ein Minimum zu reduzieren. Das gelang bei den Studien, bei denen E-Diaries eingesetzt wurden, unter dem Strich auch. Die Vollständigkeit der Daten lag hier bei 90 Prozent. Daher gehen wir von einem sehr zuverlässigen und einem vollständig erhobenen Endpunkt aus.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Köhler, Sie haben eine Frage direkt dazu.

**Herr Dr. Köhler:** Die Bezugnahme auf den früheren Beschluss zum Asthma und der Notfallmedikation ist richtig, nur bezieht sie sich auf Asthma. Wenn ich mich recht entsinne und die nationalen Leitlinien und DMP richtig verstanden habe, besteht der Gegensatz zwischen Asthma und COPD gerade darin, dass Sie keine oder nur eine schwache Reversibilität bei der COPD haben, insbesondere bei den schweren Formen, also Stufe III und IV, wobei Sie sehr oft noch ein Emphysem haben, das einen physiologischen Totraum darstellt, den Sie nicht im Sinne der aktiven Beatmung aktivieren können. Dann verstehe ich die Notfallmedikation in ihren Auswirkungen und ihrer Bewertung hier nicht, das muss ich ganz klar sagen. Die Beschreibung ist sehr schön, sie ist auch zutreffend, aber meiner Meinung nach nur beim Asthma in dieser Deutlichkeit, eventuell auch bei Mischformen Asthma und COPD, aber nicht bei einer ausgeprägten COPD.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu antworten? Vielleicht Herr Kardos.

**Herr Dr. Kardos (DGP und Deutsche Atemwegsliga):** Ich bin ein praktisch tätiger Arzt. Aus meiner Praxis kann ich berichten, man hat fast den Eindruck, dass COPD-Patienten in ihrer Verzweiflung gerade bei schweren Formen viel mehr Notfallmedikation benutzen als Asthmapatienten, ohne dass sie hierdurch vielleicht die Erleichterung erfahren wie manche Asthmapatienten, die dann voll reversibel sind. Ich bin überrascht, wenn durch irgendeine Medikation, die duale langwirksame bronchodilatatorische Medikation, diese Notfallmedikation bei den Patienten mit schwerer COPD gesenkt werden kann. Das ist eine Angewohnheit, und da muss schon eine profunde Wirkung da sein, wenn tatsächlich eine Senkung des Verbrauchs von Salbutamol oder Fenoterol hierbei nachweisbar ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Noch eine Nachfrage.

**Herr Dr. Köhler:** Direkt dazu: Auch ich bin Ihrer Ansicht, dass das mehr eine Angewohnheit der Patientin ist, die, ausgehend von einer mehr oder weniger leichten Beeinflussung ihrer Atemfunktionen, sich daran gewöhnen und dann in ihrer Verzweiflung, weil sie eben alles nehmen, was verfügbar ist, auch diese Notfallmedikation nehmen, die aber in diesen späten Stadien leider keine große Wirkung mehr hat. Deshalb halte ich sie nicht für den Parameter, wie er hier dargestellt wird.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Dann noch einmal Herr Kardos dazu.

**Herr Dr. Kardos (DGP und Deutsche Atemwegsliga):** Absolut einverstanden. Aber in dem Augenblick, in dem Sie feststellen, dass die Patienten diese Verzweiflungstat nicht mehr so häufig ausüben, muss etwas dahinter sein. Dann müssen sie wirklich ein Gefühl haben, dass es ihnen, aus welchem Grund auch immer, jetzt besser geht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Tschiesner.

**Frau Dr. Tschiesner (GSK):** Nur ganz kurz: Wir sind hier nicht in den ganz schweren Stadien, GOLD IV und ICS-Gebrauch, sondern eher bei mittelschweren. Zum Zweiten, zu Ihrem Punkt, Herr Köhler. Aber wir sehen doch in unseren Daten einen Unterschied zwischen der zweifachen Bronchodilatation und der ZVT. Dass Sie sagen, das ist eine Gewohnheit, passt nicht zu dem, was wir in den Daten sehen, dass da ein signifikanter Unterschied ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Noch einmal Herr Köhler.

**Herr Dr. Köhler:** Sie sagen sehr richtig, wir sind hier nicht in den sehr schweren Stadien, und dann sagen Sie: mit ICS. Die haben Sie aber vorher schon gehabt.

**Frau Dr. Tschiesner (GSK):** Mit ICS als ZVT, Entschuldigung, da muss ich mich korrigieren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Mayer dazu.

**Herr Dr. Mayer:** Ich habe eine Frage zu der für mich nicht ganz klaren Sachlage Patientenrelevanz, nicht Patientenrelevanz. Wenn Sie sagen, Herr Dr. Kardos, dass das eben oftmals eher eine Angewohnheit, eine Verzweiflungstat ist, dann suggeriert das für mich, wie Herr Köhler eben sagte, es hat eigentlich kaum eine Wirkung. Das heißt, auch wenn ein Unterschied feststellbar ist, mag der aus tausend anderen Gründen aufgrund von verschiedenen Aktivitätsprofilen der Patienten, eben die prophylaktische Gabe zu nehmen oder nicht zu nehmen, resultieren, ist aber kein patientenrelevantes Symptom. Das wurde parallel zum Beispiel mit dem SOBDA erhoben. Wenn ich bei diesen Patienten von der Notfallmedikation im Regelfall keinen Einfluss erwarten kann, dann möchte ich doch eher das Grundsymptom messen. Es wurde auch gemessen, und da wurde kein Unterschied festgestellt. Von daher ist das für mich unterschiedlich. Auch wenn Sie Unterschiede festgestellt haben, so können sie vielleicht aus ganz anderen Ursachen resultieren, eben Aktivitätsprofilen der einzelnen Patienten.

**Frau Dr. Tschiesner (GSK):** Darf ich direkt darauf antworten? Vielen Dank. Was Sie gerade mit dem SOBDA ansprechen, ist ein Punkt, über den wir uns auch Gedanken gemacht haben. Der SOBDA ist ein Morbiditätsfragebogen, der ausschließlich Kurzatmigkeit misst. Das ist das, was ich bei der ersten Antwort versucht habe darzulegen: Der Patient nimmt Notfallspray vor einem Ereignis, und danach fragt der SOBDA: „Waren Sie beim Anziehen kurzatmig?“, oder: „Waren sie beim Einkaufengehen kurzatmig?“ Wenn er vorher Notfallspray genommen hat – das zeigen wir, glaube ich eindeutig und auch statistisch signifikant in den Daten –, würden wir durch das Mehr an Notfallspray die Ergebnisse, die retrospektiv oder after the fact, am Abend, im SOBDA erhoben sind, wieder wegtitrieren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Aber das könnte ich genauso in die andere Richtung auslegen. Wenn die Notfallmedikation, wie jetzt schon mehrfach geäußert, bei diesen Patienten sehr wahrscheinlich nicht mehr so wirksam ist, gerade dann ist der Nichtunterschied im SOBDA zu erklären. Das heißt, da habe ich zwar unterschiedliche Applikationshäufigkeiten der Notfallmedikation zwischen den Gruppen, aber die können zufallsbedingt aufgrund anderer Ursachen, aber nicht der Symptomatik sein. Für mich widerspricht sich das Ergebnis gar nicht, wie Sie gesagt haben. Wenn im Regelfall durch die prophylaktische Gabe kein Relief zu erwarten ist, dann wird auch der abends gemessene Symptomscore keinen Unterschied zeigen können.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer antwortet? – Herr Kardos.

**Herr Dr. Kardos (DGP und Deutsche Atemwegsliga):** Die Wirksamkeit der Notfallmedikation ist verglichen mit dem Asthmatiker gering, aber eine gewisse Wirksamkeit ist da. Diese Wirksamkeit ist in aller Regel nicht anhand von FEV<sub>1</sub> messbar, sondern anhand der schwer messbaren Parameter der dynamischen Überblähung der Lunge mit Verengung im Bereich der kleinen Atemwege. Es sind einige Studien, die zeigen, dass sowohl Antikolinergika, kurz- und langwirksam, als auch Betamimetika diese dynamische Überblähung bessern können. Das ist das Hindernis bei der körperlichen Belastung, weil die Patienten so überbläht sind, dass sie gar nicht mehr ausatmen können. Das ist die Wirkung von Betamimetika. Das nutzen die Patienten aus. Es ist eine geringe Wirkung, das, was möglich ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Kögler von Boehringer.

**Herr Dr. Kögler (Boehringer):** Ich wollte kurz die Differenzierung Asthma/COPD ansprechen und darauf verweisen, dass das GOLD-Gremium, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, ein führendes internationales Konsortium, das Leitlinienempfehlungen herausgibt, die Empfehlung verlassen hat, dass die Reversibilität beim Bronchospasmodolysetest ein differenzierendes Kriterium zwischen Asthma und COPD sei. Weil man inzwischen erkannt hat – viele große Studien haben das gezeigt –, dass es sowohl bei der COPD Patienten gibt, die eine ausgeprägte Reversibilität zeigen, als auch bei Asthma Patienten gibt, insbesondere in den hohen Schweregraden nach GINA, die nur eine eingeschränkte Reversibilität zeigen. Da kann ich das als Differenzierungskriterium so nicht gelten lassen. Wir haben leider keine aktuell gültige deutsche Leitlinie. Ich bin mir relativ sicher, dass das auch von den deutschen Fachgesellschaften bei der Neuauflage der Leitlinie so übernommen werden wird.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Kögler. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage zu dem TDI. Wie erklären Sie sich, dass der nicht signifikant ist, obwohl Sie bei der Notfallmedikation etwas sehen?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte?

**Herr Dr. Kropff (GSK):** Es ist im Prinzip das, was Frau Tschiesner versucht hat für andere Größen anzubringen. Wir glauben, dass der wesentlich gröbere Messparameter TDI ist, weil es ein Fragebogen ist, weil es eine intellektuelle Leistung erfordert, ihn auszufüllen, zu beantworten, und das deutlich indirekter ist als der Gebrauch eines Notfallsprays, der ohne Hürde passiert und ohne dass jemand befragt werden müsste. Es ist schon konsistent oder erklärbar, dass wir Effekte in einem sehr sensiblen Parameter wie dem Gebrauch der Notfallmedikation gegenüber einem Fragebogen sehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Nachfrage an Herrn Dr. Kardos. Wie schätzen Sie das ein? Ich kann mich an die Anhörung erinnern, die wir zu einem anderen Präparat hatten. Da ist der TDI von eigentlich allen Experten als patientenrelevant und wichtig eingestuft worden, ebenso wie der CAT. Wie erklären Sie sich jetzt, dass sich bei der Notfallmedikation etwas als signifikantes Ergebnis zeigt, aber beim TDI nicht? Für CAT lagen ja keine auswertbaren Daten vor.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Kardos, bitte.

**Herr Dr. Kardos (DGP und Deutsche Atemwegsliga):** Ob eine positive Veränderung signifikant ist oder nicht signifikant ist, hängt von vielen anderen statistischen Faktoren wie Patientenzahlen usw. ab. Es ist sicherlich so, dass TDI ein relativ insensitiver Parameter ist. Es ist sehr schwierig, bei COPD und auch bei den Lebensqualitätsfragebögen Signifikanz zu erzeugen. Es ist so und wird auch in der neuesten Version von GOLD beschrieben, dass in diesem Bereich bislang noch kein durchschlagender Erfolg der dualen Bronchodilatoren gezeigt werden konnte. Ich kann mir vorstellen, dass bei größerer Patientenpopulation, bei anders selektierten Patienten sich hier signifikante positive Effekte zeigen. Trendmäßig ist das besser. Inwieweit das dann in tägliche Aktivität seitens des Patienten umschlägt, was eigentlich die Gretchenfrage ist, das muss dahingestellt bleiben. In vielen Fällen ist das nicht der Fall. So gesehen kann man die Relevanz eines als relevant angedachten Parameters in Zweifel ziehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Beantwortet das die Frage? – Dann Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Ich möchte eine Nachfrage zu der Frage von Frau Müller stellen, die darauf abzielte, ob es keine Effektmodifikationmessung bezüglich der Nebenwirkungen bezüglich der ICS-Vortherapie gab. Aber soweit ich mich erinnern kann, hatten wir Unterschiede bezüglich Gesamtpopulation, wo ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der Intervention festgestellt worden ist und bei der Gruppe ohne ICS nicht. Da war doch ein Unterschied feststellbar. Von daher ist da wie auch immer eine Effektmodifikation vorhanden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte antworten?

**Herr Dr. Kropff (GSK):** Darf ich einmal nachfragen: Beziehen Sie sich auf Sicherheitsparameter oder Exazerbationen?

**Herr Dr. Mayer:** Sicherheitsparameter SAE. Auch die Frage von Frau Müller vorhin bezog sich auf die Sicherheitsparameter.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Hennig.

**Herr Dr. Hennig (GSK):** Es geht jetzt um die nachgereichten Daten zu den Sicherheitsparametern, die, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereicht wurden. Da haben wir bei dem konkreten Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse keinen Unterschied in der Anorogruppe im Vergleich zu der Tiotropiumgruppe gesehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Mayer?

**Herr Dr. Mayer:** Dann muss ich mich extrem verlesen haben. Ich hatte bei den SAE in der Gesamtpopulation einen p-Wert von 0,024 oder so etwas gesehen.

**Herr Dr. Hennig (GSK):** Deswegen habe ich gerade nachgefragt, auf welche Population Sie sich beziehen. Ich bin jetzt davon ausgegangen, dass Sie sich auf die Population der Nicht-ICS-Subgruppe beziehen, und darauf bezog sich meine Antwort. Sie haben jetzt aber, glaube ich, von der Gesamtpopulation aller Patienten gesprochen. Habe ich Sie da richtig verstanden?

**Herr Dr. Mayer:** Genau. Ich meinte den Effektmodifikator zwischen Nicht-ICS- und ICS-Vortherapie, das ist die Gesamtpopulation, da gibt es ein signifikantes Ergebnis zuungunsten der Intervention, und

nur die ICS-Population hat keine Ergebnisse mehr. Von daher scheint für die Gesamtpopulation die SAE-Häufigkeit größer zu sein, signifikant größer, und in der ICS-Subgruppe nicht.

**Herr Dr. Hennig (GSK):** Ja. Ich möchte die Daten heranziehen – die Daten sprechen häufig die deutlichste Sprache –, die wir beobachtet haben. Wir haben bei der Gesamtpopulation bei einer von drei Studien einen signifikanten Effekt zuungunsten von Anoro gesehen. Das haben wir im Dossier auch so dargestellt. Wir haben insgesamt bei dem Endpunkt SUE in der Gesamtpopulation heterogene Verhältnisse gesehen. Das heißt, es war nicht sinnvoll, dieses Bild metaanalytisch zusammenzufassen, weil wir halt sehr heterogene Ergebnisse gesehen haben. Die eine Beobachtung bezüglich der Signifikanz zuungunsten von Anoro beruhte auf einer Studie. Die Diskussion ging gerade auch um Fallzahlen. Wir hatten gesagt, dass die Fallzahlen relativ gering waren. In der Studie 74 sprechen wir von insgesamt 31 Patienten, die letztendlich zu diesem signifikanten Ergebnis geführt haben, 10 Prozent in der Anorogruppe und 4 Prozent in der Tiotropiumgruppe. Das führte zu dem genannten p-Wert. Wir haben aber auch schon im Dossier darauf hingewiesen, dass keines der genannten 31 SUEs, die zu diesem Ergebnis geführt haben, als vom Prüfarzt im Zusammenhang mit der Medikation stehend eingeschätzt wurde. Das waren in aller Kürze die Fakten, die wir so auch im Dossier dargestellt haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ihre Nachfrage war jetzt eine kleine Ergänzung. Wir waren vorhin noch einen Schritt weiter vorne. Warum haben Sie die Daten nicht gleich vorgelegt? Jetzt ging es darum: Was zeigen die nachgereichten Daten? Dann kann man jetzt eigentlich die Frage stellen, die ich vorhin nicht direkt stellen durfte. Im Lichte der Ergebnisse, die jetzt vorliegen, dass sich für die Gesamtgruppe ein anderes Ergebnis gezeigt hat als für die Subgruppe ohne ICS, möchte ich fragen: Würden Sie sagen, dass Ihre ursprüngliche Einschätzung, dass es nicht relevant ist, die Ergebnisse für die Subgruppe darzustellen, richtig war?

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

**Herr Dr. Welte (GSK):** Ich hole ein bisschen weiter aus, weil immer die Frage im Raum steht: Warum haben wir die Gesamtdaten nicht mit dem Dossier zusammen eingereicht? Bevor wir das Dossier im Juli eingereicht haben, haben wir überlegt: Wie sollen wir es am besten machen? Die Studien wurden vor 2011 geplant. Dann haben wir drei G-BA-Beratungen gehabt, um zu überlegen, wie man das am besten macht. Unser Ziel war immer, ein vollständiges Dossier einzureichen, das die beste Entscheidungsgrundlage für den G-BA bietet. Das war absolut unser Ziel. Wir haben dann im Frühjahr überlegt: Wie machen wir das am besten? Da war auch noch nicht klar, wie die Ultibro-Entscheidung ausgehen würde. Wir haben dann nach langem Ringen intern darüber nachgedacht: Wie können wir die beste interne und externe Validität sicherstellen? Intern heißt, die Studien zeigen das, was sie zeigen, dass man hier keinen Bias drin hat. Wir haben hier das Randomisierungproblemchen. Extern heißt, dass die Studien auf den Versorgungskontext wirklich übertragbar sind. Dann haben wir uns noch einmal die NVL angesehen und haben dann entschieden: Wir reichen wirklich für die Gesamtpopulation die Daten ein. – Dann gab es das Ultibro-Verfahren. Dann haben wir gesehen: Ups, das wird vielleicht eng. Am 8. Mai wurde das entschieden. Dann haben wir mit Hochdruck noch die Subgruppen erarbeitet, die gingen, und haben die nachgereicht, eher gesagt, damals eingereicht. Wir haben es aber nicht mehr geschafft, alles zu machen. Das tut uns auch total leid. Es tut uns auch leid, dass jetzt alle mehr Arbeit haben, die Sache sich noch einmal anzusehen. Auch für uns – inklusive der Zentrale – waren die letzten Wochen sehr anstrengend, alle Daten noch zu erheben. Natürlich wür-

den wir es rückwirkend anders machen. Dann würden wir wirklich den Launch verschieben, alles anhalten und sagen: Wir müssen alles einreichen. – Wir hatten aber die Hoffnung, dass man sich doch die Gesamtpopulation ansehen würde. Das hat sich halt nicht bewahrheitet. Das muss man einfach sagen.

Noch ein Punkt dazu, dass es uns wirklich wichtig war, ein vollständiges Dossier einzureichen. Im Rahmen der Vollständigkeitsprüfung kam zurück, dass wir nicht Screenshots für die FEV<sub>1</sub>-Validierung für alle ausgeschlossenen Studien im Dossier hatten. Die haben wir dann in diesen fünf Tagen nachgereicht. Das waren 9.600 Screenshots. Das haben wir gemacht, weil es uns absolut wichtig war, dass Sie die beste Entscheidungsgrundlage haben. Jetzt sind wir da, wo wir sind. Ich denke, was wichtig ist und angesprochen werden sollte, war bisher nicht auf dem Tisch. Für uns ist absolut wichtig und heilig, dass wir transparent sind. Wir sehen einen Unterschied in den Exazerbationen. Wir haben bei der Gesamtpopulation in der größten Studie zeigen können, dass wir bei den Exazerbationen besser sind, obwohl wir die Studie in einer Nichtexazerbiererpopulation durchgeführt haben und obwohl die Studiendauer mit 24 Wochen eigentlich sehr kurz ist. In der Teilpopulation ist dieser Vorteil bezüglich der Exazerbationen in dieser größten Studie nicht mehr da. Es ist nur noch ein Trend. Jetzt ist diese kleine Studie unglücklicherweise statistisch signifikant zu unseren Ungunsten ausgegangen. Das ist aus unserer Sicht ein Artefakt. Das kann Herr Hennig sicherlich noch schön darstellen, denn er hat alle Daten bei sich.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Hennig, bitte.

**Herr Dr. Hennig (GSK):** Bevor ich das tue, wollte ich auf den von Ihnen, Frau Müller, genannten Punkt der unterschiedlichen Eindrücke bezüglich des Endpunkts SUE in der Gesamtpopulation versus der Teilpopulation eingehen. Zur Gesamtpopulation stellte sich das Bild dar, wie ich es gerade referiert habe: eine signifikant ungünstige Studie für uns. Aber in der Teilpopulation ergab sich ein anderes Bild. Wir haben in der Teilpopulation keine heterogenen Verhältnisse mehr gesehen anhand der üblichen Kriterien, wie man Heterogenität misst, und konnten die Daten von daher metaanalytisch guten Gewissens zusammenfassen und haben in dieser Metaanalyse keinen Unterschied bezüglich der schweren unerwünschten Ereignisse gesehen. Ich wollte nur noch einmal klarmachen, dass wir sehr wohl unterschiedliche Beobachtungen in der Gesamtpopulation und in der Teilpopulation haben, aber auch noch einmal festhalten, dass wir in der Teilpopulation keinen Unterschied bezüglich des Endpunkts schwere unerwünschte Ereignisse gesehen haben.

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

**Herr Vervölgyi:** Ich habe eine Frage zu dem, was Sie, Herr Welte, gesagt haben, dass Sie es zur Einreichung des Dossiers nicht mehr geschafft haben, die Daten zur Subgruppe einzureichen. Offensichtlich hatten Sie sie damals schon vorliegen. Dann frage ich mich, warum Sie das jetzt zur Stellungnahme nicht alles vollständig dargelegt haben.

**Herr Dr. Welte (GSK):** Das war damals wirklich eine Abwägung. Wir haben gesagt, es gibt ein Risiko, dass nur die Nicht-ICS-Population angeschaut wird. Deshalb haben wir gesagt: Was können wir in diesem engen Zeitrahmen vom 8. Mai an noch schaffen?, weil wir unbedingt in die formale Vorprüfung wollten, die wir auch gemacht haben. Wir haben für die aus unserer Sicht wichtigsten Endpunkte die Subgruppenanalysen in der Zentrale angefordert; das dauert immer ein bisschen. Dann haben wir die metaanalytisch zusammengefasst und haben sie dann auch ins Dossier eingebracht. Wir hatten gedacht – das war wahrscheinlich ein irriger Glaube –, dieses Datenpaket würde ausreichend sein. Als wir dann die IQWiG-Bewertung auf den Tisch bekamen und wir noch mit einigen gesprochen ha-

ben, wurde uns klar, dass wir hier wahrscheinlich einen Fehler gemacht haben. Dann haben wir alle Daten in Auftrag gegeben, alle Subanalysen. Das können wir auch beweisen, und das können Sie nachsehen. Dann hat die Zentrale Tag und Nacht gearbeitet, um all diese Subanalysen zu erstellen, und dann auch unser Team hier, um die noch einmal zusammenzupacken. Das war nicht unsere Wahl. Weder wollten wir an Wochenenden arbeiten noch unsere verehrten Teammitglieder in den USA an den Wochenenden arbeiten lassen, das können Sie uns wirklich glauben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wobei das natürlich zur Beförderung der Wohlfahrt der von dem Präparat profitierenden Patienten sicherlich ein adäquates und auch hinnehmbares Unbill ist. Auch das wollen wir für das Protokoll feststellen. – Frau Teupen, bitte schön.

**Frau Teupen:** Ein Hinweis dazu, weil es so einen Nachklang gab, der SMP sei nicht geeignet oder zumindest die Fragestellung nicht sensitiv. Ich möchte noch einmal klarstellen, dass wir hier einen wirklich guten validierten Fragebogen haben. Die Reduzierung der Notfallmedikation ist kein Wert an sich. Sie haben gerade von der Gretchenfrage gesprochen, Herr Kardos, dass es beim Patienten ankommt. Es ist eine Interpretation Ihrerseits, warum man das im Prinzip in diesem Fall nicht messen kann. Aus unserer Sicht sollte es sich natürlich widerspiegeln, weil man in dem Fragebogen fragt: Wie geht es Ihnen heute? Dann müsste sich die Dyspnoe, wie Sie es, Herr Kropff, gerade gesagt haben, reduziert haben. Das würden wir noch einmal klarstellen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Kardos.

**Herr Dr. Kardos (DGP und Deutsche Atemwegsliga):** Zu den Subgruppen ICS und Nicht-ICS möchte ich an dieser Stelle darauf hinweisen, dass es randomisierte kontrollierte Studien sind, die in erfahrenen Studienzentren durchgeführt werden, will sagen, an diplomierten Studienpatienten, die schon viele Studien gemacht haben, die seit vielen Jahren eine chronische Erkrankung haben. Es ist in den Daten nachlesbar, wie lange die Patienten schon COPD hatten. Die Unterteilung ICS-berechtigt und nicht-ICS-berechtigt ist gegeben, weil sie nur eine Exazerbation oder keine gehabt haben. Dies ist sicherlich mit dem Risiko der fehlerhaften Beurteilung behaftet. Wenn ein Patient zu mir in die Praxis kommt, der zwei Exazerbationen hatte und ich lege artis ihm ein ICS gebe und dieser Patient das jahrelang nehmen wird, so steht in keiner Leitlinie, dass man die ICS-Therapie beenden sollte. Dass sie gerade in den letzten zwölf Monaten keine Exazerbation gehabt haben, ist kein Beweis dafür, dass die ICS-Therapie nicht erforderlich war. Ich will nicht sagen, dass es für alle Patienten zutrifft, aber ich will sagen, dass der Fehler, den man durch diese Trennung begeht, sicherlich genauso groß ist, als ob man alle Patienten einbezogen hätte.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Kardos. – Herr Dr. Vöcking möchte einen Punkt aus der Stellungnahme des Asthma- und Allergiezentrum Leverkusen ansprechen, das heute nicht hier vertreten ist. Bitte schön, Herr Dr. Vöcking.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich habe eine Frage zu einem ganz anderen Punkt, der noch nicht angesprochen worden ist. Das Asthma- und Allergiezentrum Leverkusen hat unter Hinweis auf die internationale Übereinkunft für Farbkodierungen inhalativer Arzneimittel das Thema angesprochen, dass der Inhalator aufgrund der roten Farbe den Eindruck erwecken könne, dass ein Kortison enthalten ist, und leitet daraus den Schluss ab, dass es hier ein Problem mit der qualitätsgesicherten Anwendung gibt. Was können Sie dazu sagen?

**Herr Dr. Kropff (GSK):** Dazu können wir sagen, dass es für Trockenpulverinhalatoren, wie wir es einschätzen, die Farbkodierung, die auch früher bei den Dosieraerosolen nie offiziell gegolten hat,

dort aber vielleicht gängig war, nicht mehr gibt. Wir haben die Farbwahl transparent mit den Zulassungsbehörden besprochen, und die hatten damit explizit kein Problem. Von der Verwechslungsgefahr, rot oder rötlich und ICS-haltig, haben wir vereinzelt gehört. Diese Debatte ist bei unserem anderen Präparat, das blau ist, eigentlich größer. Bei ihm haben wir gehört, dass einige gestört hat, dass dieses Präparat mit Reliever-Medikation verwechselt wird. Aber zurück zu Anoro. Wir haben es vereinzelt gehört. Es scheint für mich kein großes Thema zu sein, und den Behörden gegenüber ist es transparent diskutiert worden, und es hatte damit keiner ein Problem.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Kardos.

**Herr Dr. Kardos (DGP und Deutsche Atemwegsliga):** Da möchte ich Ihnen, Herr Kropff, heftig widersprechen. Das ist in der Praxis ein ganz großes Problem. Ich habe in der Woche bestimmt fünf, sechs, sieben Patienten, die verkehrt behandelt werden, weil sie ein ICS-LABA und extra noch ein LABA haben oder das duale Anoro und extra noch ein Spiriva haben. Das ist sicherlich ein Problem. Wir unterstützen die Initiative, dass eine Farbkodierung eingeführt wird. Wir haben uns auch schon einmal im Bundesministerium erkundigt. Die Farbgebung ist sicherlich Teil der Zulassung, und es wird schwierig sein. Es gehört wahrscheinlich nicht zum G-BA, aber es wäre sicherlich ein Riesengewinn, durchzuboxen, dass eine gewisse Übersichtlichkeit bei der Anzahl der in den letzten zwei Jahren zugelassenen COPD- und Asthmapräparaten geschaffen wird. Unter diesem Aspekt möchte ich darauf hinweisen, dass über kleine Safety-Probleme in randomisierten kontrollierten Studien und in den Subgruppen zu reden, geradezu lächerlich ist im Hinblick darauf, was auf uns in der Praxis zukommt im Hinblick auf Parallelmedikation, die kontraindiziert ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese sehr pointierte und klare Stellungnahme. Meine Frage ist: Das Asthmazentrum bezieht sich hier ganz konkret auf eine Kodierungsrichtlinie, eine internationale Übereinkunft über Farbkodierungen inhalativer Arzneimittel. Gibt es das als rechtsverbindlichen Akt? Das war etwas, zu dem Herr Kropff eben gesagt hatte, es ist mit den Zulassungsbehörden besprochen worden. Ich könnte mir – jenseits der Probleme in der Praxis – laienhaft vorstellen, wenn es eine solche internationale Übereinkunft über Farbkodierungen gäbe, würden Zulassungsbehörden natürlich auch Sorge dafür tragen wollen, dass diese internationale Übereinkunft eingehalten wird. Mir ist der Rechtscharakter der Übereinkunft für Farbkodierungen inhalativer Arzneimittel nicht ganz klar. Das Praxisproblem liegt auf der Hand. Ich kann es mir richtig vorstellen, wenn man dann am Ende sieben bunte Pullen dastehen hat, und am Ende hat man sich für die wohlriechende Batteriesäure entschieden, herzlichen Glückwunsch! Das löst natürlich das eine oder andere Atemproblem jedenfalls mittelfristig. Meine Frage: Kennen Sie diese internationale Übereinkunft, was hat sie für einen Rechtscharakter? – Bitte schön, Herr Kropff.

**Herr Dr. Kropff (GSK):** Mir ist die nicht bekannt. Ich weiß, dass es eine Initiative in, glaube ich, Australien gibt. Mir liegt diese Stellungnahme nicht vor. Ich sehe deswegen nicht, was das Zentrum geschrieben hat. Es gibt Bestrebungen, aber nicht in Deutschland, in diese Richtung. Aber eine rechtsverbindliche Farbkodierung ist mir nicht bekannt, und eine, die in Europa oder gar in Deutschland gelten würde, auch nicht, denn das wäre auch nicht in Übereinstimmung mit den Debatten zu bringen, die man mit Zulassungsbehörden führt, wo die Farbe transparent mitgeteilt wird.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das spricht für das, was Herr Kardos gesagt hat, der gesagt hat, man hat sich an das Bundesministerium gewandt und gesagt, ihr müsst da etwas machen. Wenn es da etwas gäbe, hätte man den Hinweis vielleicht darauf beschränken können: Ihr müsst das anwenden, was verbindlich ist, was in vielen Fällen nicht gängige Praxis ist. – Herr Köhler.

**Herr Dr. Köhler:** Ich glaube, es gibt da wirklich keine, aber es gab wohl vor Jahren ein gewisses Agreement, an das man sich gehalten hat. Ich kann Herrn Kardos da wirklich nur extrem nachdrücklich unterstützen. Das ist ein riesiges Problem bei Patienten und multimorbiden Anwendern dieser Medikamente. Wenn die Farbe nur einen leicht anderen Blaustich hat – da gibt es Untersuchungen –, entstehen Fragen: Wirkt es nicht mehr, wirkt es anders? Oder kommen andere Sachen? – Das ist wirklich riesig patientenrelevant.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Kropff.

**Herr Dr. Kropff (GSK):** Nur dass es nicht als Missverständnis stehen bleibt: Ich will es in keiner Weise anzweifeln. Man steht da nur für eine Einzelsubstanz. Wir sind, wenn man so will, Teil des Problems, Teil der Welle, die auf den Markt geschwappt ist von neuen Medikamenten in neuen Devices. Irgend eine Farbe muss das Ding nun haben. Ich habe fast das Gefühl, es gibt keine, mit der man nicht irgendwie ins Fettnäpfchen tritt. Das ist das Problem. Wenn wir eine Einigung oder eine verbindliche Farbkodierung hätten, –

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Dann würden Sie umfärben.

**Herr Dr. Kropff (GSK):** – dann würden wir natürlich alle umfärben, klar.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wir lesen jetzt gerade in einem Fachaufsatz über Nuancen, die die Farbe Lila bietet und die – ernsthaft, es ist kein Scherz – hier schon zu erregten Debatten zwischen zwei Leuten geführt hat, die wahrscheinlich die Habilitation über die Farbgebung anstreben, ob die leicht lila Nuance vielleicht einen irritierenden Charakter für Patientinnen und Patienten hat. Es ist ganz wichtig, wir formulieren – insofern ist es nicht trivial – regelmäßig in unseren Beschlüssen Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung. Wenn es hier ein International Agreement gäbe und Sie aus welchen Gründen auch immer außerhalb solcher klassischen Farbgebungen bleiben, müsste man das sicherlich adressieren als wesentlichen Punkt für die qualitätsgesicherte Anwendung, als Punkt, der möglicherweise mit besonderer Sorgfalt zu beachten wäre. Das setzt aber voraus, dass es eine irgendwie belastbare zumindest internationale Gepflogenheit gibt, in bestimmter Art und Weise zu agieren. – Herr Dr. Kardos.

**Herr Dr. Kardos (DGP und Deutsche Atemwegsliga):** Es war ein Gentlemen's Agreement, Herr Köhler, das Anfang der 2000er-Jahre da war. Wir meinen auch nicht, dass man über Lila und verschiedene Unterschattierungen reden soll. Vielmehr müssen duale Präparate mit zwei Farben gekennzeichnet werden. Wir sind bei der Atemwegsliga jetzt dabei, ein entsprechendes Poster zu erstellen, das allgemein Pneumologen zugesandt werden kann und bei denen diese Farbgebung vielleicht hilft, dass der verordnende Arzt – es ist nicht nur der Patient, der etwas verwechselt – eine Abhilfe hat.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Der Begriff Gentlemen's Agreement ist übrigens keine Anlehnung, die Herr Kardos als Anlehnung aus dem Englischen allgemein gebraucht hat, sondern es ist in diesem Fachaufsatz ausdrücklich erwähnt: „Wirrwar bei Innovationsdevices gefährdet Patientensicherheit“. Es sind mehrere Seiten, die sich mit der Farbgebung beschäftigen. Es sei zur allgemeinen Lektüre heute Nachmittag empfohlen.

Gibt es weitere Fragen? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann würde ich Ihnen die Möglichkeit geben, noch einmal aus ihrer Sicht zusammenzufassen. Auch der vfa möchte die wesentlichen Punkte

seiner Stellungnahme darstellen. Ich würde vorschlagen, wir beginnen mit dem vfa. Bitte schön, Herr Rasch.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Nicht die wesentlichen Punkte der Stellungnahme, sondern einfach nur eine kurze Ergänzung, abgeleitet aus der bisherigen Diskussion. Mein persönlicher Eindruck: Ich empfinde die kritische Diskussion, die Begründung zur Dichotomisierung der Patientenrelevanz eines Endpunkts im Rahmen der Nutzenbewertung als etwas zu kurz gegriffen. Die heutige Diskussion um die Relevanz der Notfallmedikation hat mich einfach auf diesen Punkt gebracht. Es wurde erwähnt, dass es sich öfter um eine etwas unnötige Verzweilungstat handelt. Aber gerade vor diesem Hintergrund kann ich es wenig nachvollziehen, wenn eine signifikante Verbesserung der Notfallmedikation als nicht patientenrelevanter Endpunkt eingestuft würde.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Dr. Kropff.

**Herr Dr. Kropff (GSK):** Ich möchte mich diesem Statement zu 100 Prozent anschließen und daran erinnern, was Herr Kardos sagte, dass, auch wenn es zum Teil Gewohnheit, Verzweilung ist, gerade dass sich ein Unterschied zeigt, aufhorchen lässt, dass da ein Effekt, der eine Patientenrelevanz hat, sein müsste. Dies zu diesem Punkt der Debatte der Notfallmedikation. Wir hoffen, dass es hilfreich war, ein wenig zu beleuchten, was nicht ins Zentrum des Interesses gerückt war und mit diesem Verfahren vielleicht mehr in das Zentrum des Interesses rückt.

Ansonsten ist uns am wichtigsten: Es kamen einige Fragen zu der Sequenz, wie hier Dinge eingereicht worden sind. Wir hoffen, dass mit unserer transparenten Darstellung der Geschichte, wie sie passiert ist, irgendwelche Zweifel, die an der Sicherheit bestanden haben, auf jeden Fall ausgeräumt sind, und bedanken uns auch für die Nachsicht für die Nacharbeit, die Sie durch die umfangreiche Stellungnahme hatten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich halte aber für mich fest, dass Sie klar zum Ausdruck gebracht haben, dass Sie zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung davon ausgegangen sind, dass die Daten, die Sie jetzt nachgereicht haben, objektiv für ein ordnungsgemäßes Dossier und eine ordnungsgemäße Nutzenbewertung nicht notwendig gewesen seien, und erst durch einen nachfolgenden Beschluss, in dem Sie bestimmte Sichtweisen des G-BA gesehen haben, aus Ihrer Sicht eine Erkenntnis gereift ist. Es geht hier ja auch entscheidend um die Rechtsfrage, ob Sie bei vernünftiger Anstrengung ihrer Geisteskräfte zum Zeitpunkt der Dossiererstellung das schon alles in einem Haufen hätten zusammenpacken müssen. Wenn Sie das hätten zusammenpacken müssen, wäre eine Nachbewertung – um das ganz einfach zu sagen – rechtlich ausgeschlossen. Wenn Sie aber zu dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung auch aufgrund der zuvor stattgefundenen Beratungen der Auffassung waren, dass nach dem Stand der bis dato abgelaufenen Bewertungsverfahren das eben die ausreichende Evidenz für uns zur Bewertung gewesen wäre, dann stellt sich für uns die Frage des Nachbewertens in einem anderen Licht. Es ist mir ganz wichtig, dass wir das noch einmal so klar protokollieren. Bei den wechselseitig ausgetauschten Entschuldigungen ist es wichtig, dass Sie aus meiner Sicht dargelegt haben, dass es sich hier nicht um eine Nachlässigkeit Ihrerseits gehandelt hat, sondern um eine Entscheidung, die auf der Basis Ihrer Beurteilung der Evidenzlage dann eine damals richtige war, aber ein nachfolgender G-BA-Beschluss Sie dann da ins Nachdenken gebracht hat.

**Herr Dr. Kropff (GSK):** Vielen Dank für die Klarstellung. Der schließen wir uns zu 100 Prozent an.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Sie brauchen sich nicht anzuschließen, ich habe nur zusammengefasst, was Sie gesagt haben. – Herr Kardos, bitte schön.

**Herr Dr. Kardos (DGP und Deutsche Atemwegsliga):** Es ist mir ein Anliegen, noch einmal darauf hinzuweisen, was bislang bei der Notfallmedikation gar nicht erwähnt wurde. Schnell wirksame Beta-Adrenergika werden auf dem Boden einer langwirksamen betamimetischen Therapie gegeben, unter Umständen in unkontrolliert hohen Dosen, in unkontrolliert hoher Frequenz. Dass dies ein bislang wenig untersuchtes Safety-Problem ist, darauf muss man ganz dringend hinweisen. Eine Reduktion der Inhalation mit zusätzlichen Notfall-Beta-Adrenergika ist aus praktischer Sicht dringend wünschenswert.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Dann können wir diese Anhörung abschließen. Wir bedanken uns dafür, dass Sie hier waren und uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das jetzt zu wägen und zu beurteilen haben. Das Verfahren nimmt jetzt auch unter Berücksichtigung der heute gewonnenen Erkenntnisse seinen weiteren Verlauf. Ich sage einfach: Bis zum nächsten Mal, man trifft sich öfter hier in diesen Räumlichkeiten. Guten Heimweg!

Schluss der Anhörung: 11:28 Uhr