

# 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 zu-

letzt 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 Symptomfreiheit 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 Intention-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 beinhaltete 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 Asthmaticers 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 Asthmaticer 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 Unter-

schied, 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 Fluticasonfurat/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 Therapiewechsler? 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 natür-

lich 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 Therapiewechler, 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