

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Acridiniumbromid

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Februar 2013
von 10.08 Uhr bis 11.36 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Almirall Hermal GmbH:**

Herr Dr. Prechtl
Frau Dr. Sickold
Frau Dr. Plate
Frau Baecke

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Almirall Sofotec GmbH:**

Frau Block
Herr Greguletz

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

Herr Mair
Herr Westermayer

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

Frau Geier
Herr Kögler

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

Herr Dr. Klebs
Frau Wilmer

Angemeldeter Teilnehmer für das **Pneumologische Forschungsinstitut:**

Herr Prof. Dr. Magnussen

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI):**

Herr Anders
Herr Dr. Wilken

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

Frau Dabisch (nicht anwesend)
Herr Dr. Dintsios

Beginn der Anhörung: 10.08 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich bitte Sie, Platz zu nehmen. Herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung. Es geht heute um eine frühe Nutzenbewertung. Zur Nutzenbewertung im Stellungnahmeverfahren steht an: Acridinium. Zugrunde liegt eine Dossierbewertung des IQWiG vom 21. Dezember 2012. Diese Dossierbewertung des IQWiG sieht bei dem Wirkstoff Acridinium keinen Beleg für ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Nach Auffassung des IQWiG lässt sich aus den vorliegenden Daten kein Zusatznutzen ermitteln. Sie haben in großer Breite hierzu Stellung genommen. Es gibt neun Stellungnehmer. Stellungnahmen haben abgegeben: Almirall Hermal GmbH, Almirall Sofotec GmbH, Boehringer Ingelheim, Novartis Pharma, GlaxoSmithKline, Herr Professor Dr. Gillissen, Herr Professor Dr. Magnussen, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Wir begrüßen zur heutigen Anhörung Herrn Dr. Prechtel, Frau Dr. Sickold, Frau Dr. Plate und Frau Baecke von Almirall Hermal, Frau Block und Herrn Greguletz von Almirall Sofotec, Herrn Mair und Herrn Westermayer von GlaxoSmithKline, Frau Geier und Herrn Kögler von Boehringer Ingelheim, Herrn Klebs und Frau Wilmer von Novartis Pharma, Herrn Magnussen vom Pneumologischen Forschungsinstitut, Herrn Anders und Herrn Dr. Wilken ebenfalls vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und Herrn Dr. Dintsios vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Meine sehr verehrten Damen und Herren, Sie haben in Ihren neun Stellungnahmen, die eingegangen sind, zur Dossierbewertung des IQWiG Stellung genommen. Sinn und Zweck der heutigen Anhörung ist nicht, die Stellungnahmen hier nochmals vorzutragen. Alle Anwesenden aus dem Unterausschuss „Arzneimittel“ haben diese Stellungnahmen gelesen. Wir haben sie auch ausgewertet. Uns geht es heute darum – wir haben für diese Anhörung etwa anderthalb Stunden Zeit –, die wesentlichen Punkte zu verdichten, über neue Erkenntnisse, die Sie seit Abgabe der Stellungnahme möglicherweise gewonnen haben, zu diskutieren und dann auch einzelne Fragen seitens der Bänke an Sie zu richten. Vor diesem Hintergrund wäre mir wirklich sehr daran gelegen, wenn jetzt keine Verlesung der umfangreichen Stellungnahmen vorgenommen würde.

Ich glaube, es gibt mehrere Schwerpunkte, die wir erörtern müssen. Zum einen ist von den Stellungnehmern vorgetragen worden, dass das IQWiG die relevante Evidenz bei der geforderten Mindestdauer von Studien unberücksichtigt lässt und deshalb zu einer unvollständigen Bewertung kommt. Weiter ist vorgetragen worden, dass die Bewertung des IQWiG patientenrelevante Endpunkte ausschließt. Dann sind aus Sicht verschiedener Stellungnehmer auch Kritikpunkte in Richtung Patientenzahlen etc. pp. ausgeführt worden. Das sind, glaube ich, die Punkte, die wir zunächst erörtern sollten und erörtern müssen.

Noch eine Anmerkung: Es wird Wortprotokoll geführt. Ich würde Sie deshalb bitten, bevor Sie Ihren Beitrag leisten, jeweils Ihren Namen sowie die Institution bzw. die Firma zu nennen, die Sie vertreten, und das Mikrofon zu benutzen. Danke schön.

Wer möchte jetzt mit einer kurzen Stellungnahme, mit einem kurzen Statement beginnen, um aus Sicht der pharmazeutischen Unternehmer, die hier vertreten sind, oder des BPI oder des vfa in die Problematik einzuführen, damit wir dann zu einer Diskussion, zu einem Diskurs kommen können? Wer wünscht als Erstes das Wort? – Frau Sickold, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Sickold (Almirall Hermal): Herzlichen Dank, Herr Hecken, für die Einführung. – Mein Name ist Silvia Sickold. Ich bin von der Almirall Hermal GmbH. Mit mir hier vertreten sind meine Kollegen,

die Sie schon genannt haben: Frau Dr. Plate und Herr Dr. Prechtl als zuständige Mediziner für das Molekül und Frau Baecke als externe Beraterin, die die Erstellung des Dossiers begleitet hat.

Wir wollten zur Einführung gerne etwas über die relevanten Punkte sagen, die Sie schon genannt haben. Sie erscheinen auch uns sehr wichtig. Generell sind wir der Meinung, dass unser Dossier vollständig war und somit die Anforderungen erfüllt hat, die für eine Bewertung notwendig gewesen wären; denn der von uns begründete Zusatznutzen wird ja im direkten Vergleich von Acridinium- zu Tiotropiumbromid begründet. Das haben wir in zwei randomisierten Studien gezeigt. Somit liegt hier entsprechende Evidenz vor, die aus unserer Sicht hätte bewertet werden müssen.

Wir haben des Weiteren einen indirekten Vergleich vorgelegt – das haben Sie auch angesprochen –, um weitere patientenrelevante Endpunkte aufzuzeigen. Hier hat das IQWiG festgestellt, dass die Risikoaspekte korrekt berechnet worden sind. Zu den anderen Daten werden wir später noch Stellung nehmen. Auch hier wäre also eigentlich eine Bewertung möglich gewesen.

Einer der für uns relevanten Punkte, über die wir heute mit Ihnen diskutieren, ist die Studiendauer. Für den direkten Vergleich haben wir kürzere Studien vorgelegt; diese können aus unserer Sicht nicht generell ausgeschlossen werden. In dem Zusammenhang wollte ich gerne an die Pressemitteilung erinnern, die Sie letzte Woche herausgegeben haben, in der Sie eine positive Bilanz für das System ziehen und beispielsweise Frankreich und die Niederlande als parallele oder vergleichbare Systeme heranziehen. Wir können sagen, dass beispielsweise in den Niederlanden bei der frühen Bewertung von Arzneimitteln auch Studien mit kürzerer Dauer durchaus berücksichtigt werden. Daher bitten wir hier darum, dass unsere Studien entsprechend berücksichtigt werden.

Ein weiterer Punkt beim Thema Studiendauer ist für uns die Frage, die das IQWiG letzten Endes aufgeworfen hat, nämlich ob man Studien von unterschiedlicher Länge in die Netzwerkmetaanalyse mit einführen oder diese zusammenführen kann. Zu diesen Punkten wollen wir ausführlich unter Punkt 3 „Ausmaß des Zusatznutzens“ vonseiten der Medizin Stellung nehmen.

Ebenso werden wir zu den Unklarheiten im indirekten Vergleich Stellung nehmen. Unser Zusatznutzen – das möchte ich hier noch einmal betonen – beruht auf den Ergebnissen der direkten Vergleichsstudie. Den indirekten Vergleich haben wir durchgeführt, um die Evidenz wirklich vollständig und umfassend darzulegen. Wir würden uns daher wünschen, dass die Ergebnisse entsprechend berücksichtigt und auch bewertet werden. Wir haben, wie Sie schon sagten, dazu eine schriftliche Stellungnahme abgegeben, in der wir die Daten noch einmal ausführlich erläutert haben, möchten dies aber aufgrund der Komplexität des Themas gerne ebenfalls unter Punkt 3 weiter konkretisieren, um es einfach klarer zu machen.

Weitere wichtige Aspekte sind die Endpunkte – das hatten Sie auch schon angesprochen –, und zwar hier speziell die Lungenfunktionsparameter und auch die Patientenpräferenz.

Der FEV₁ als Lungenfunktionsparameter muss aus unserer Sicht in die Nutzenbewertung mit aufgenommen werden, da er der wichtigste Endpunkt für Zulassungsstudien im Bereich COPD ist. Er gilt als gut reproduzierbar, und er beschreibt das Maß der Obstruktion. Die COPD an sich ist explizit durch die Obstruktion gekennzeichnet, und somit wird der FEV₁ zum diagnostischen Merkmal, das auch den Schweregrad der Erkrankung beschreibt. Er begründet auch das Maß der therapeutischen Intervention. Somit ist der FEV₁ eigentlich unmittelbar patientenrelevant, weil er die Behandlung und die Weiterführung der Behandlung des Patienten bestimmt. Der FEV₁ ist als Zielkriterium beispielsweise im DMP mit genannt. Er hat also aus unserer Sicht eine entscheidende Relevanz.

Zum Thema Patientenpräferenz: Die Verfahrensordnung und die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung sehen ja für die Beurteilung des patientenrelevanten therapeutischen

Effekts insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität im Vordergrund. Aus unserer Sicht bedeutet dies, dass es daneben noch weitere Aspekte geben kann, die patientenrelevant sind. Von daher ist die Patientenpräferenz, wenn es um den Umgang mit dem Medikament geht, aus unserer Sicht ein ganz wichtiger Punkt, der berücksichtigt werden muss. Denn in diesem Fall geht es nicht nur um einen Wirkstoff, sondern auch um ein medizinische Gerät, den Inhalator. Dieser muss letzten Endes sozusagen zwischen dem Wirkstoff und dem Patienten vermitteln, und der Patient wendet ihn bei seiner Therapie entsprechend an.

In diesem Zusammenhang möchte ich gern das BfArM zitieren, das im Rahmen der Bewertung der Fixdosiskombination, die damals vom IQWiG durchgeführt wurde, von einem Gesamtsystem aus Wirkstoff und Inhalator spricht. Von daher ist das, was wir an Daten zur Patientenpräferenz, insbesondere zur Anwendung, Erlernbarkeit und Motivation des Patienten, die Therapie weiterzuführen, vorgelegt haben, auch im Verfahren zu berücksichtigen. Das werden wir, wenn es um den Zusatznutzen geht, ebenfalls noch einmal entsprechend untermauern.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Gibt es dazu Anmerkungen oder Fragen seitens der Bänke, seitens der Patientenvertretung? – Ja, bitte schön, Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Jetzt im Vorfeld – ich denke, auf die einzelnen Punkte werden wir im Laufe der weiteren Diskussion noch eingehen – vielleicht eine Anmerkung: Sie haben zu Beginn darauf hingewiesen, dass Sie es für angemessen halten, dass die verschiedenen Studien, die Sie für den direkten und für den indirekten Vergleich eingereicht haben, bewertet werden. Ich möchte darauf hinweisen, dass wir selbstverständlich das vollständige Dossier bewertet haben. Wir haben auch die kurzen Studien des direkten Vergleichs bewertet. Wir haben selbstverständlich auch den indirekten Vergleich im Detail bewertet. Das Ergebnis unserer Bewertung ist in unserem Bericht niedergelegt; es lautet, dass wir die direkt kontrollierten Studien für zu kurz halten und dass wir den indirekten Vergleich für nicht aussagekräftig halten, weil die Daten, die Sie in Modul 4 des Dossiers präsentieren, so für uns nicht nachvollziehbar waren und durch die Quellen nicht gestützt waren. Ich möchte einfach nur darauf hinweisen, dass wir eine Bewertung vorgenommen haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Möchten Sie darauf erwidern, oder nehmen Sie es zur Kenntnis?

Frau Dr. Sickold (Almirall Hermal): Wir haben – bleiben wir einmal beim direkten Vergleich – eine Bewertung oder eine Bewertungsmöglichkeit, die, denke ich, nicht voll ausgeschöpft ist. Wir haben die Daten vorgelegt. Die Studien wurden korrekt durchgeführt. Über die Studiendauer kann man sicherlich diskutieren, auch in Abhängigkeit von den Parametern, die man letzten Endes messen und bewerten will. Das sind aber medizinische Bewertungen; dazu wird mein Kollege gleich noch ausführen. Aus unserer Sicht wäre es durchaus möglich, zu sagen: Wir wissen zu diesem Zeitpunkt im direkten Vergleich eben noch nicht genau, wie sich das Produkt bei einer längeren Anwendung entsprechend niederschlagen wird, aber es gibt Aspekte in diesem direkten Vergleich, bei denen kurzfristige Effekte durchaus bewertet werden können, zu denen man Aussagen treffen kann. So wurde zu den einzelnen Ergebnissen eigentlich keine Aussage getroffen, sondern die Studien wurden mit dem Hinweis „Die Anwendungsdauer ist zu kurz“ nicht weiter detailliert untersucht. Das bedauern wir zutiefst.

Herr Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen oder Wortmeldungen hierzu? Das ist nicht der Fall. – Dann würde ich vorschlagen, dass wir weitergehen und uns mit der Frage des Zusatznutzen aus Ihrer Sicht beschäftigen, damit die Aspekte, die Sie in die Diskussion eingeführt haben, hier noch einmal ausdrücklich zu Protokoll gegeben werden. Wer macht das bei Ihnen? – Bitte, Herr Prechtl.

Herr Dr. Prechtl (Almirall Hermal): Wir werden es gemeinsam machen. Den Anfang mache ich.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay, gemeinsam ist immer gut.

Herr Dr. Prechtl (Almirall Hermal): Danke. – Bevor wir tiefer in die Diskussion um Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in diesem Fall einsteigen, würde ich noch einmal ganz gerne ein paar Worte zu dem Thema Studiendauer verlieren.

Ganz einleitend möchte ich ein paar Worte zum Thema COPD sagen. Was heißt eigentlich COPD? Ich erläutere dies kurz, damit wir hier alle auf dem gleichen Stand sind: COPD ist eine Erkrankung, die von den Betroffenen lange nicht bemerkt wird und bei der es letztlich zu einem Umbau und Abbau von Lungengewebe und zu einer Verengung der Atemwege kommt. Das führt dann zu Symptomen wie Husten und vermehrter Sputumproduktion, vor allem führt es zu Luftnot und damit einhergehend zu einer teils drastisch abfallenden körperlichen Leistungsfähigkeit und zu Exazerbationen, also zu einer schubweisen Verschlechterung des Krankheitsbildes.

Für Acclidinium gibt es ein breites klinisches Entwicklungsprogramm mit insgesamt mehr als 3.500 Patienten mit der zugelassenen Dosierung in Phase IIIa und IIIb. Im Rahmen dieses Entwicklungsprogrammes sieht man vor allem Verbesserungen bei der COPD-Symptomatik und bei der Lebensqualität. Damit liegt aus unserer Sicht ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Acclidinium vor – das wollte ich noch einmal an den Anfang stellen –, der sich aus dem direkten Vergleich – das ist wichtig – zwischen Acclidinium und der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie begründet.

Allerdings ist uns durchaus klar, dass die Dauer dieser direkten Vergleichsstudien kürzer war als die vom IQWiG in seiner Bewertung geforderten 24 Wochen. Aus unserer Sicht ist die Evidenz aus diesen Studien dennoch in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen, und zwar aus mehreren Gründen. Wenn man in die Verfahrensordnung des G-BA schaut, findet man dort, dass die Bewertung von klinischen Studien nach internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin zu erfolgen habe. Auch im Methodenpapier des IQWiG selbst wird zwar ausgeführt, dass für die Evaluation von Interventionen bei chronischen Erkrankungen Kurzzeitstudien in der Regel nicht für die vollständige Nutzenbewertung geeignet sind, aber es wird an anderer Stelle eben auch ausgeführt, dass einzelne Aspekte des Nutzens oder des Schadens durchaus in kürzeren Studien betrachtet werden können. Bei einer symptomatischen Therapie, die ihre Effekte auch sehr kurzfristig zeigt, sind wir der Meinung, dass eben genau diese kurzfristigen Effekte auch mit kurzfristigen Studien gemessen werden können und deswegen auch bewertet werden sollten.

Weiter findet man im IQWiG-Methodenpapier, dass die Angaben in den entsprechenden indikations-spezifischen Leitlinien der Zulassungsbehörden zu finden seien. Und wenn man einmal in die Leitlinien der Zulassungsbehörden reinschaut, dann findet man in den EMA-Guidelines zu COPD unter der Überschrift „Symptomatische Behandlung der COPD“, dass die Studiendauer vom Endpunkt der Studie abhängt und dass die Wirksamkeit auf Lungenfunktion und Symptome in 12- bis 24-wöchigen Studien nachgewiesen werden kann.

Darüber hinaus findet man unter der Überschrift bei exploratorischen Studien, dass die Dauer auch bei bronchodilatatorischen Medikamenten gegebenenfalls nur 6 bis 12 Wochen betragen kann. Man sieht dann auch, dass die EMA in dem Assessment-Report zu Acclidinium genau aus diesem Grund auch die Daten aus kürzeren Studien, nämlich aus zweiwöchigen Studien, sehr wohl in die Bewertung einbezieht. Sie bezeichnet sie allerdings in diesem Zusammenhang als „supportive“, also als unterstützend.

Im Ausland, zum Beispiel in den Niederlanden, wird eine 6-wöchige Vergleichsstudie, wie wir sie jetzt auch in unserem Dossier vorgelegt haben, in die Bewertung mit einbezogen.

Damit möchte ich zum Thema Studiendauer zusammenfassen, dass je nach betrachtetem Endpunkt sowohl das IQWiG als auch die EMA kürzere Studiendauern gegebenenfalls für sinnvoll halten und dass das bei Endpunkten, die sich hinsichtlich der Symptomatik verbessern und die sich auch vor allem innerhalb kurzer Zeit verbessern, klinisch auch sinnvoll ist.

Gerade beim Prozess der frühen Nutzenbewertung – darauf kommt es mir auch noch einmal an –, bei dem die Datenbasis sowieso schon schmal ist, sollte aus unserer Sicht die bestmögliche Evidenz vorhanden sein, und das ist die Einbeziehung aller relevanten Studien.

Zum direkten Vergleich selber und zu den Ergebnissen dieses direkten Vergleiches möchte ich gerne an meine Kollegin, Frau Plate, abgeben.

Frau Dr. Plate (Almirall Hermal): Mein Name ist Dr. Tanja Plate. Ich bin Senior Medical Advisor Pneumologie bei der Firma Almirall, und ich möchte im Folgenden zu den direkten Vergleichen Stellung nehmen.

Die Firma Almirall hat zwei Direktvergleichsstudien mit der vom G-BA vorgeschlagenen zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Eine dieser Studien war eine Phase-II-Studie, die auch in das Zulassungsdossier eingegangen ist. Die weitere Studie war eine Phase-IIIb-Studie, die über 6 Wochen an 414 Patienten durchgeführt wurde und eben auch im Direktvergleich zum Komparator angeführt wurde, um zusätzliche Evidenz zu erheben. Ein wichtiger Endpunkt dieser Studie war, wie stark sich der Patient in seiner körperlichen Aktivität aufgrund der COPD-Symptome eingeschränkt fühlt. Dabei ist entscheidend, was der Patient berichtet. Durch die Reduktion der COPD-Symptome, die wir ganz klar messen konnten, waren Aktivitäten wie eben Treppensteigen, die morgendliche Routine etc. für den Patienten wirklich deutlich besser durchführbar. Das stellt demnach für den Patienten einen relevanten Nutzen dar.

Neben den Ergebnissen aus den Head-to-Head-Studien konnten im Direktvergleich, wenn man die Fachinformationen einmal vergleicht, auch noch weitere Vorteile gegenüber Tiotropium in puncto Sicherheit beobachtet werden:

Zum einen. Vergleicht man in den Fachinformationen den Punkt der Niereninsuffizienz, so sieht man, dass bei Acclidiniumbromid keine Dosisanpassung erforderlich ist. Das begründet sich hauptsächlich durch die Metabolisierung bei enzymatischer Spaltung im Plasma. Damit haben wir mit Acclidiniumbromid ein LAMA am Markt, das eben auch bei niereninsuffizienten Patienten gegeben werden kann.

Einen weiteren Punkt, wenn man die Fachinformationen vergleicht, sieht man in Bezug auf die anticholinergen Nebenwirkungen. Das Thema Mundtrockenheit spielt ja für die Patienten eine entscheidende Rolle. Man sieht, dass diese unter Tiotropium häufig auftreten, während sie bei Acclidinium nur gelegentlich auftreten. Das ist das, was der Patient berichtet; das stellt für ihn eben auch einen relevanten Nutzen dar.

Ich komme zu meinem letzten Punkt, der aber sehr relevant ist, insbesondere für die Praxis. Jeder, der schon einmal COPD-Patienten in der Praxis gesehen hat, weiß, wie wichtig der Inhalator für den Praxisalltag ist und dass gerade der Inhalator dort eine entscheidende Rolle spielt. In unserer Phase-IIIb-Studie, also in der Direktvergleichsstudie, war ein Kernelement die Patientenpräferenz des Inhalationssystems. Hierbei wurden insbesondere Aspekte betrachtet wie die Handhabung, die Durchführung und die Erlernbarkeit, also wie man mit so einem Inhalator umgeht. Es konnte gezeigt werden, dass 80 Prozent der Patienten den Genuair[®]-Inhalator ganz klar gegenüber dem HandiHaler[®] bevor-

zugen. Diese Einfachheit des Inhalationssystems und damit auch den Nutzen für den Patienten wird jetzt mein Kollege von Sofotec, Herr Greguletz, noch einmal deutlicher ausführen.

Herr Greguletz (Almirall Sofotec): Herr Hecken, ich würde an der Stelle gerne noch ein paar technische Details einbringen, wenn das ginge.

Herr Hecken (Vorsitzender): Gerne.

Herr Greguletz (Almirall Sofotec): Inhalatoren haben in der Inhalationstherapie einen signifikanten Stellenwert und sind meiner Meinung nach nicht beliebig austauschbar. Das wird besonders deutlich, wenn man bedenkt, dass ein Gerät, das vielleicht nicht für die Anwendung beim Patienten geeignet ist, oder ein Applikations- oder Bedienfehler in der Anwendung durch den Patienten selbst das wirksamste Molekül therapeutisch eigentlich unbrauchbar machen können. Beide Komponenten, das Device und das Arzneimittel, sowie natürlich auch die korrekte Bedienung durch den Patienten werden für den Therapieerfolg benötigt. Diese Tatsache, dass alle Komponenten – der Bediener, das Arzneimittel, das Konzept in sich – den Therapieerfolg bestimmen, haben wir konsequent in der Entwicklung des Genuair[®]-Inhalators berücksichtigt und auch umgesetzt.

In diesem Zusammenhang möchte ich gerne noch ein paar technische Anmerkungen machen. Ich werde es nicht zu lang werden lassen – keine Büttenrede für heute, versprochen. Ich denke, im Falle des Inhalators Genuair[®] liegt eine einmalige Kombination von Merkmalen und Funktionen vor, die die korrekte Anwendung am Patienten durch den Patienten signifikant unterstützen kann. Es gibt zum Beispiel ein sehr klares Feedback-System: Mit einem sehr einfachen akustischen Signal und einem sehr eindeutigen Farbwechsel wird dem Patienten die korrekte Anwendung bei jeder Inhalation mitteilt, der Patient wird sozusagen im Alltag begleitet, und damit kann man eben auch ein sehr eindeutiges Erfolgssignal vermitteln. Die Anzeige hierbei beruht auf einem ausreichenden Durchfluss. Die Atemströmung wird vom Gerät erfasst und sozusagen eindeutig interpretiert für den Patienten im Sinne des Klick-Geräusches. Dadurch ergibt sich auch ein möglicher Trainingseffekt. Wir haben nämlich immer wieder beobachtet, dass diese klare akustische Rückmeldung an den Patienten auch den Inhalationsvorgang unterstützt. Der Patient weiß eben zu jeder Zeit, was er tut. Der Patient kann erkennen, ob seine Inhalation erfolgreich war. Eine Selbstbeurteilung, nicht nur eine vom Arzt, ist also möglich, auch zu Hause, auch Wochen später, eben im Alltagsablauf, den der Patient so hat.

„Arzt“ ist ein gutes Stichwort an dieser Stelle. Auch für den Arzt bedeutet dieses einfache Feedback-System, dass er eine sehr gute Kontrolle hat, zum Beispiel im Trainingsablauf. Wir gehen davon aus, dass wir hier ein sehr schönes effizientes Training gestalten können. Das Training des Genuair[®] ist einfach, es ist schneller in der Arztpraxis zu machen, wo auch Zeitdruck immer eine große Rolle spielt. Das Feedback-System zeigt eben auch hier sehr schnell an, ob die Inhalation geklappt hat oder nicht. Das ist von unserer Seite aus schon ein sehr wichtiger Aspekt, den wir in das System technisch haben einfließen lassen.

Es gibt eine Reihe von weiteren Sicherheitsmerkmalen, die den Patienten helfen und wodurch Fehlanwendungen weiter ausgeschlossen werden können. Da gibt es zum Beispiel eine Doppeldosiersperre, die Mehrfachdosierungen effizient verhindert, es gibt ein Lock-out-System, also einen Blockademechanismus, der das Gerät eindeutig blockiert, bevor der Inhalator sozusagen leer wird. Das ist so eindeutig, dass man selbst mit geschlossenen Augen, ohne die Dosisanzeige verfolgen zu müssen, die das Gerät natürlich auch hat, erkennt, dass der Inhalator leer ist. Das meine ich wortwörtlich: Selbst ein blinder Mensch kann erkennen, dass der Inhalator leer ist, weil eben die Dosiertaste sehr eindeutig blockiert wird. All das vermeidet Fehler und hilft dadurch gerade auch älteren Menschen mit schon eingeschränkten feinmotorischen Fähigkeiten, das Gerät noch einwandfrei zu bedienen.

Eine weitere explizite Besonderheit des Genuair® ist das hocheffiziente Freisetzungskonzept, das die erfolgreiche und zuverlässige Wirkstoffabgabe in Form eines Pulveraerosols sicherstellt. Das ist eine der Kerntechnologien im Gerät; ich bezeichne es gerne als Herzstück des Systems. Es handelt sich um eine patentierte Zyklontechnologie, die fluodynamisch speziell optimiert wurde und die inspiratorische Atemenergie des Patienten sehr effizient ausnutzt und eben in die Pulvergenerierung überführt. Dadurch bekommen wir besonders feine lungengängige Partikel, eine hohe Lungendosis, und das eben auch schon bei niedrigen Atemflüssen. In den Behandlungsalltag übersetzt heißt das im Grunde genommen, dass wir hier mit einer breiten Patientengruppe arbeiten können, was die Nutzung des Inhalators angeht. Ob alt, ob jung, ob schwächere Inhalationsprofile – sie alle sind immer noch in der Lage, ein ausreichendes Maß an Feinpartikeln zu generieren, was für den Behandlungsalltag natürlich eine ganz entscheidende Rolle spielen kann.

Es gibt eine Reihe von weiteren Funktionen; ich möchte jetzt gar nicht im Detail auf alles eingehen: Das Gerät kommt anwendungsbereit. Der Patient macht die Packung auf und kann sozusagen ohne weitere Barrieren loslegen. Das System ist sehr manipulationssicher gestellt.

Aber das Beste vielleicht am gesamten Konzept, das, was das Gerät auszeichnet, ist aus meiner Sicht, dass all diese Funktionen und Merkmale, die ich gerade beschrieben habe, in ein äußerst einfaches Nutzungskonzept eingebettet sind. Für den Patienten heißt es wirklich einfach nur: Taste betätigen, Inhalieren. Das ist ein Vorgang, der auch von Leuten mit eingeschränkter Motorik sehr gut beherrschbar ist. Ich sehe deshalb gerade beim Genuair® eine sehr, sehr klare Verbindung zwischen einfacher Bedienung, erfolgreicher Anwendung durch den Patienten und einer eben dadurch auch erhöhten Therapieadhärenz beim Patienten. Ich denke, das ist ein Zusatznutzen, der aus meiner Sicht sehr wohl berücksichtigt werden sollte, auch wenn er sich als technischer Zusatznutzen eigentlich außerhalb des molekularen Umfeldes bewegt. Er umfasst einfach die korrekte Bedienung und unterstreicht diese als wichtige Notwendigkeit einfach noch einmal.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Greguletz. – Wenn ich das jetzt richtig verstanden habe, tragen Sie, zusammengefasst, vor: a) das sehr einfache Nutzungskonzept in Gestalt des aus Ihrer Sicht sehr innovativen bedienerfreundlichen, die Compliance des Patienten erhöhenden Inhalators; b) ein Wirkstoff, der positiv auf Symptomatik und Lebensqualität der Patienten Einfluss nimmt; c) Erhöhung der Sicherheit – ich verweise auf das, was eben gesagt wurde –; und d), wenn ich es richtig verstanden habe, einziger Stoff, der auch bei Patientinnen und Patienten mit Niereninsuffizienz angewendet werden kann. Das waren so die Kernpunkte, die ich für mich jetzt hier notiert habe. Ich frage: Gibt es dazu Fragestellungen? – Frau, Wieseler, bitte schön.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte zunächst noch einmal auf die Frage der Studiendauer eingehen. Sie haben ja ausgeführt, dass Sie die Studien, die Sie für den direkten Vergleich eingereicht haben, für relevant halten. Wie gesagt: Wir haben diese Studien bewertet. Die Studien haben eine Dauer von 2 und 6 Wochen. Sie haben auch auf die Guidelines der Zulassungsbehörden Bezug genommen. Wenn wir diese Studien sehen, stellen wir uns natürlich die Frage: Sind diese Studien geeignet, eine Aussage zum Zusatznutzen Ihres Präparates zu machen? Dabei müssen wir berücksichtigen, dass es sich bei der COPD um eine chronische Erkrankung handelt und bei Acilidium um ein Präparat, das in der Dauertherapie eingesetzt werden soll; also die Patienten mit dieser Erkrankung müssen im Grunde genommen den Rest ihres Lebens behandelt werden. In dieser Konstellation halten wir 2 und 6 Wochen einfach für zu kurz, um Aussagen zum Zusatznutzen dieses Präparates zu machen. Ich denke, wir befinden uns da in Übereinstimmung mit den Zulassungsbehörden. Die Zulassungsbehörden sehen für Exazerbationen – darauf haben Sie ja auch selbst hingewiesen – mindestens ein Jahr als Studiendauer vor, möchten für die Symptomatik eine Wirksamkeit in Studien von 12 und 24 Wo-

chen Dauer messen, verlangen aber in dieser Situation dann trotzdem für etwas, was Sie als Benefit bezeichnen, längere Studien von mindestens einem Jahr. Ich denke, unsere Einschätzung, dass 2 und 6 Wochen zu kurz sind, stimmt hier mit der Einschätzung der Zulassungsbehörden zur Bewertung dieser Präparate in der Dauertherapie überein.

Zu Ihrem zweiten Punkt: Dass die Bewertung der Sicherheit über einen Fachinformationsvergleich vorgenommen wurde, halte ich für methodisch nicht geeignet, um einen Effekt nachzuweisen.

Zu dem dritten Punkt, Ihrer Beschreibung der Vorteile, die der Inhalator durch seine technischen Eigenschaften bildet. Sie sprechen davon, dass die einfache Bedienung des Inhalators dazu führt, dass Ihr Medikament besser appliziert werden kann und dass die Patienten diesen Inhalator präferieren, weil er so einfach zu bedienen ist. Zugleich postulieren Sie eine bessere Sicherheit durch die einfache Bedienung des Inhalators. Das sind Dinge, die Sie aus meiner Sicht alle messen und nachweisen müssten. Also: Wenn Ihr Präparat das Medikament besser appliziert und zum Beispiel zu einer erhöhten Compliance der Patienten führt, weil die Bedienung einfacher ist, würde ich erwarten, dass Sie bessere klinische Effekte unter Ihrem Medikament sehen. Ich würde erwarten, dass eine höhere Zufriedenheit des Patienten mit einer Applikation sich in einer besseren Lebensqualität abbildet und dass Sie die postulierte höhere Sicherheit im Nebenwirkungsprofil sehen, und zwar dann in randomisierten Studien, die Sie mit Ihrem Präparat durchführen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Zunächst Frau Teupen und dann Herr Anders vom BPI. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Danke. – Frau Wieseler hat noch einmal auf die Lebensqualität hingewiesen. Das sind auch Fragen, die wir haben. Sie berichten ja über die Patientenzufriedenheit, Patientenpräferenz, besseres Treppensteigen. Vielleicht können Sie das auch noch einmal im Kontext zur Lebensqualität erklären, die ja noch etwas anderes abbildet, und auch sagen – das passt vielleicht ein bisschen zu Frau Wieseler –, ob sich das dann auch in den Daten widerspiegelt.

Frau Dr. Plate (Almirall Hermal): Zur Lebensqualität nehme ich gerne noch einmal Stellung. Insbesondere auch bei unseren placebokontrollierten Studien konnten wir da ganz klar eine Verbesserung sehen. Die Lebensqualität wurde mittels EQ-5D und St. George's Respiratory Questionnaire gemessen. Man konnte in unserer Studie – es handelt sich um die 24-wöchige ATTAIN-Studie – den ganz klaren Effekt sehen, dass die Lebensqualität, mittels dieses Symptoms Questionnaire Score gemessen, deutlich verbessert werden konnte. Dort haben wir einen Wert von minus 4,6 Einheiten erzielt. Das ist ein ziemlich bedeutsamer Wert für ein Anticholinergikum. Das spiegelt sich eben auch im Patientenalltag wider. Gerade diese Thematik, die ich vorhin ausgeführt habe – Treppensteigen, morgendliche Routine –, konnte deutlich verbessert werden. Das ist eben das, was die Patienten in ihrem Alltag tatsächlich einschränkt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Jetzt Herr Anders, Herr Lack, Frau Müller.

Herr Anders (BPI): Ich würde gerne kurz auf das Statement von Frau Wieseler eingehen. Wenn ich Sie eben richtig verstanden habe, Frau Wieseler, sagten Sie, dass die Aussagen in der Fachinformation für Sie nicht relevant für die Nutzenbewertung seien. Die Verfahrensordnung sieht das aber ausdrücklich vor. Also in der Verfahrensordnung ist ausdrücklich geregelt, dass der Nachweis des Zusatznutzens nicht nur, aber auch auf Grundlage der Fachinformation erfolgt. Das nur einmal als Kommentar dazu.

Ein zweiter Aspekt, den ich kurz ansprechen möchte, ist die Frage: Was ist eigentlich eine Bewertung? Mir scheint das ein wenig semantisch geprägt zu sein. Wir verstehen Bewertung so, dass man sich die Studien in jedem Fall anschaut und die Studienergebnisse interpretiert und dann auf der Ebene der Frage, welche Verlässlichkeit und welche Bedeutung diese Aussagen haben, in dem konkreten Verfahren eine Aussage trifft, aber nicht dahin gehend, dass man Studien aufgrund ihrer Dauer von vornherein aus der Bewertung ausschließt.

Anderes ist in einem so frühen Stadium der Nutzenbewertung nicht sachgerecht; denn die geforderten Langzeitstudien für Exazerbationen von einem Jahr können eben nur sehr bedingt zum Zeitpunkt des Marktzugangs vorliegen. Von daher stellt es sich für uns immer ein bisschen so dar: Jeder sagt, wir bewerten. Aber wir verstehen scheinbar etwas sehr Unterschiedliches darunter, was Bewertung heißt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Lack, Frau Müller, Herr Schaaber, Herr Kögler, Frau Nahnauer. Bitte.

Herr Lack: Ich habe noch eine Frage zu Ihrer Stellungnahme. Almirall stellt in seiner Stellungnahme noch einmal kurz alles dar, was in den einzelnen Studien, in den direkt vergleichenden Studien oder auch im indirekten Vergleich, zum Teil statistisch signifikant, zu sehen ist. Im indirekten Vergleich ist es zum Teil nur eine numerische Überlegenheit. Nur um für mich einmal klarzubekommen, ob ich etwas falsch gelesen habe oder ob es missverständlich ausgedrückt ist: Sie stellen auf Seite 15 Ihrer Stellungnahme die Ergebnisse zusammenfassend dar. Dort steht: Sie leiten einen Zusatznutzen für Acclidinium aufgrund der „Linderung von COPD-Symptomen“ ab. Das konnte ich nachvollziehen, das war ja im direkten Vergleich. Ich möchte mich jetzt nicht zur Studiendauer äußern. Dann geht es um die weniger eingeschränkte Aktivität; das war auch aus dem direkten Vergleich. Dann aber kommt es: Acclidinium zeigt eine „Verringerung der Anzahl von Exazerbationen und Hospitalisierungen, eine bedeutende Verbesserung der Lebensqualität“ usw. Dann kommt die Behandlungssicherheit wegen dem Device. – Eine Verringerung der Anzahl der Exazerbationen und Hospitalisierungen machen Sie aber vorher gar nicht geltend. Sie sagen, Acclidinium sei gegenüber Tiotropium im indirekten Vergleich zumindest gleichwertig. Ich weiß nicht, woher diese Äußerung jetzt kommt. Beziehen Sie das alleine auf den Placebovergleich?

Frau Dr. Plate (Almirall Hermal): Ja, das ist korrekt.

Herr Lack: Okay, es ist nur Placebovergleich. Warum leiten Sie dann aber einen Zusatznutzen gegenüber Tiotropium ab? Das war jetzt für mich missverständlich. Aber gut, das haben Sie jetzt beantwortet, dass Sie das – –

Frau Baecke (Almirall Hermal): Ich würde dazu gerne noch etwas sagen.

Herr Lack: Ich war noch nicht fertig.

Frau Baecke (Almirall Hermal): Nur zu dieser Frage.

Herr Lack: Machen Sie ruhig. Dann mache ich danach weiter.

Frau Baecke (Almirall Hermal): Okay. Entschuldigung. – Exazerbationen und Hospitalisierungen haben wir im indirekten Vergleich dargestellt und haben dort gegenüber Tiotropiumbromid keine signifikante Überlegenheit gezeigt, aber eine Tendenz zur Überlegenheit. Daher kommt auch dieser Anspruch hinsichtlich des Zusatznutzens, also dass es ein bisschen darauf hindeutet.

Herr Lack: Okay. – Also ist er ein insignifikanter, also weder bei Exazerbationen noch bei Hospitalisierungen signifikant.

Und die Lebensqualität? Sie schreiben in der Stellungnahme immer, es wäre zumindest von einer Gleichwertigkeit auszugehen, nicht einmal, dass es eine Überlegenheit hat. Die Lebensqualität in den Kurzzeitstudien im direkten Vergleich ist ja gar nicht untersucht worden. Da haben Sie ja nur die Zufriedenheit.

Frau Baecke (Almirall Hermal): Genau.

Herr Lack: Okay. – Nur, dass mir das noch einmal deutlich wurde. Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich wollte noch einmal ganz kurz an das anknüpfen, was Frau Wieseler unter anderem eben thematisiert hat. Ich habe eine Frage bezüglich des Applikationssystems. Richtig, in diesem Krankheitsgebiet ist es im Prinzip sehr wichtig, wie etwas appliziert wird. Nun gibt es da ja entscheidende Punkte. Einer ist: Wie viel wird wirklich pulmonal appliziert, und wie viel wird verschluckt? Können Sie dazu etwas sagen?

Die zweite Frage ist die Frage der Synchronisation. Wird wirklich in dem Moment inhaliert, in dem der Wirkstoff freigesetzt wird? Bei der Frage, ob sich das direkt in der Patientenzufriedenheit niederschlägt, würde ich von Ihnen gerne noch einmal hören, wo Sie da den Zusammenhang sehen. Man kann ja ein Inhalationssystem haben, das einfach zu bedienen ist, mit dem der Patient erst einmal kurzfristig gut klarkommt, bei dem aber 90 Prozent des Wirkstoffes an der Rachenhinterwand landen und verschluckt werden. Können Sie sich noch einmal dazu äußern, inwiefern Sie sehen, dass sich das dann eben auch in der Wirksamkeit über eine längere Zeit und auch in der Lebensqualität zeigt? Denn das ist ja das eigentlich Entscheidende.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte von Ihnen antworten? – Herr Greguletz.

Herr Greguletz (Almirall Sofotec): Vielleicht grundsätzlich ein ganz kurzer Kommentar bezüglich Aktivität und Freisetzung. Was sehen wir hier tatsächlich? Es gibt eine ganz interessante Lungendepositionsstudie, auf die ich mich kurz beziehen möchte. Ich denke, dort haben wir die stärkste Korrelation zwischen dem, was wir in vitro sehen, was wir vom Inhalator aus generieren und was wir tatsächlich in der Lunge wiederfinden. Man konnte in dieser Studie sehr schön sehen, dass wir tatsächlich eine Lungendeposition oberhalb von 30 Prozent bekommen haben. Tatsächlich Lungendeposition, also zentrale Region. Die entsprechende Freisetzungsqualität war also ganz klar auch im In-vivo-Bild erkennbar; dies war im Patienten angekommen.

Das Interessante bei dieser Studie war für mich, dass naturgemäß, weil eben verschiedene Menschen Inhalationen bzw. entsprechende Daten für diese Studie geliefert haben, ein Spektrum von Plusraten von verschiedenen Atemstromstärken auftrat, also einmal in den Behandlungsalltag übersetzt: verschiedene Stärken im Profilbild. Trotzdem konnte für alle dieses Depositionsbild erzeugt werden. Hier besteht also aus unserer Sicht ein klarer Zusammenhang zu dem technischen Konzept, das dahintersteht.

Die Zyklontechnologie, die wir hier einsetzen, hat ein paar fluiddynamisch konstruierte und bewusste Eigenschaften, die wir eingebracht haben, um das System tolerant gegenüber Atemflüssen von verschiedenen Profilen zu machen. Wir haben eben eine Art verzögerte Freisetzung, die sich nicht in Millisekunden abspielt, sondern über einen gewissen Inhalationsvorgang aufrechterhalten bleibt. Das

haben wir in dieser Lungendepositionsstudie auch klar als Endergebnis gesehen. Das war für mich als jemand, der ein bisschen die Depositionscharakteristika beobachtet, die wir so am Markt haben, ein ziemlich beeindruckendes Bild. Da sind wir bei den Besten mit dabei. Natürlich kommt dazu, dass Aclidinium selbstverständlich sein Wirkbild liefern muss. Das eine ist der eigentliche Freisetzungsfall, das andere ist dann das, was das Molekül letztendlich daraus macht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Haben Sie auch Vergleiche zu dem, was Therapiestandard ist? Das wäre ja eigentlich das Interessantere.

Herr Greguletz (Almirall Sofotec): Nicht in der Studie direkt. Das ist immer ein bisschen schwierig. In der Regel kommt eben ein System zum Einsatz und wird dann in dieser szintigrafischen Messung genauer betrachtet. Aber es gibt natürlich in dem Bereich andere Studien. Ich kann da jetzt nur quer vergleichen, es ist vielleicht nicht immer ein perfekter Vergleich, man muss es aber, denke ich, an dieser Stelle so machen, weil in diesen Studien normalerweise eben nicht alle Inhalatoren sozusagen gegeneinander antreten. Aber man sieht sehr klar, dass der Genuair[®]-Inhalator hier mit seinem Freisetzungssystem mit unter den besten Systemen ist, was die entsprechende Feinpartikeldosis-generierung angeht. Mehr als 30 Prozent der abgegebenen Dosis werden tatsächlich lungenseitig deponiert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Aber ein unmittelbarer Vergleich in der Studie zwischen verschiedenen Inhalatoren hat nicht stattgefunden?

Herr Greguletz (Almirall Sofotec): Nicht in dieser Depositionsstudie; das muss ich leider sagen. Es ist leider immer schwierig, weil man sozusagen eine Phalanx von Inhalatoren hätte, gegen die man dann vergleichen müsste, und der Wirkstoffvergleich ist auch nicht immer so aussagekräftig. Es ist ganz interessant vom Gesamtbild. Deshalb machen wir das.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Schaaber, bitte.

Herr Schaaber: Ich möchte mich noch einmal vergewissern, dass ich das richtig verstanden habe, was die Lebensqualität angeht. Also, Sie haben da nur gegenüber Placebo eine Überlegenheit festgestellt und nicht gegenüber einer aktiven Substanz? Ist das richtig?

Frau Baecke (Almirall Hermal): Das ist richtig. Im indirekten Vergleich sehen wir ganz knapp keine signifikante Überlegenheit, haben einen p-Wert von 0,051. Übersetzt heißt das: Von 100 Patienten haben 94,9 Patienten einen Lebensqualitätsvorteil. Wenn man jetzt den Signifikanzlevel heruntersetzen würde, wäre es signifikant. Es ist an der Grenze zur Evidenz, also schon sehr deutlich zu sehen. Die Tendenz ist da.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Schaaber, möchten Sie noch nachfragen?

Herr Schaaber: Nein, eigentlich beantwortet das meine Frage. Es ist kein signifikantes Ergebnis.

Herr Hecken (Vorsitzender): Richtig. – Dann haben wir Herrn Kögler. Bitte.

Herr Kögler (Boehringer Ingelheim Pharma): Ich wollte zwei Punkte noch einmal ansprechen. Eines möchte ich kurz zum Thema Niereninsuffizienz klarstellen: Es ist keinesfalls so, dass Tiotropium bei Patienten mit Niereninsuffizienz kontraindiziert ist. Das gilt im Übrigen auch für das Produkt See-

bri® der Firma Novartis. Es ist nicht kontraindiziert bei Patienten mit Nierensuffizienz; das ist hier etwas vereinfachend dargestellt worden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das heißt, die Zusammenfassung, die ich eben gegeben habe, in der ich gesagt habe, es sei das einzige Präparat, das für Patienten mit Nierensuffizienz in Betracht käme, war falsch, obgleich ich gemeint hatte, exakt das zu wiederholen, was vorgetragen worden ist? Sie relativieren also diese Aussage? – Okay, danke.

Herr Kögler (Boehringer Ingelheim Pharma): Ich relativiere das. Die Fachinformation zu unserem Produkt und zu dem Produkt von Novartis sagt aus, dass bei Patienten mit Niereninsuffizienz Nutzen und Risiken sorgfältig abgewogen werden sollen, aber eine Kontraindikation besteht nicht.

Zweitens zur Relevanz der Fachinformation für die Nutzenbewertung: In der Fachinformation finden sich nach meiner Kenntnis keine Aussagen zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sondern ausschließlich Aussagen, die den Placebovergleich betreffen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Nahnauer, bitte.

Frau Dr. Nahnauer: Ich möchte zum einen fragen, um welche Art von Inhalator es sich handelt: Novolizer®, EasyHaler® usw. In welche der schon am Markt befindlichen Inhalatorenreihen reihen Sie sich also ein?

Die zweite Frage ist: Können Sie Aussagen zu kardiovaskulären Nebenwirkungen machen?

Herr Greguletz (Almirall Sofotec): Soll ich vielleicht kurz zum Device etwas sagen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Gern.

Herr Greguletz (Almirall Sofotec): Ich höre des Öfteren auf Kongressen am Poster – das ist immer die erste Reaktion –: Das ist doch ein grüner Novolizer®. Das ist doch kein neues Device. Ich versuche dann immer, das ein bisschen zu erklären. Es ist definitiv so, dass das System dem Novolizer® ähnlich ist, vor allem, was das Bedienkonzept angeht. Den Novolizer® haben wir auch vor vielen Jahren entwickelt.

Der Genuair® stellt aber ganz klar eine konsequente Weiterentwicklung dar. Er hat zum Beispiel die schönen Designfeatures und das einfache Benutzerkonzept – betätigen, inhalieren, fertig – übernommen. Aber es gibt eine Sammlung von Verbesserungen ganz konkreter Art. Der Zyklon wurde fluiddynamisch optimiert. Wir haben das System, was die Impaktionswirkung angeht, stärker und schneller gemacht. Das System liefert jetzt bei kleineren Inhalationsvolumina entsprechend die vollständige Freisetzung. Es gibt, wie gesagt, weitere Sicherheitsfeatures. Das System wurde um weitere Sicherheitsfaktoren ergänzt, zum Beispiel um Lock-out. Das Gerät ist fertig für den Einsatz. Die Montage, die man zum Beispiel beim Novolizer® hat, entfällt. Das System ist geschlossen, kommt fertig, die Plattformbasis ist aber eine ähnliche, was die entsprechende Grundfunktionalität angeht. Das heißt, es ist ebenfalls ein breath-actuated Gerät – ich muss gerade überlegen, wie es auf Deutsch heißt –, also ein ateminduziertes, atembetätigtes Gerät. Das ist das Grundkonzept.

Das heißt, das Thema Autokoordination – das kam, glaube ich, vorhin einmal kurz in der Diskussion auf – ist auch hier komplett unter Kontrolle. Das System liefert bei Einatmung mit der Atemströmung sozusagen automatisch den entsprechenden Feinpartikeloutput, begleitet von einer Reihe von Rückmeldungen, von Feedback, sodass der Patient weiß, dass er erfolgreich inhaliert hat.

Um die Beantwortung der Frage kurz abzuschließen: Es gibt eine Verwandtschaft mit dem Novolizer®. Aber es ist definitiv eine Weiterentwicklung in einigen sehr konkreten Punkten, gerade was die Fluid-dynamik, weitere Sicherheitsfunktionen etc. angeht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Nahnauer, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Dr. Nahnauer: Ja, danke. Aber nur die erste.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, die zweite muss jetzt beantwortet werden.

Frau Dr. Plate (Almirall Hermal): Zu der zweiten Frage würde ich jetzt Stellung nehmen. Wir haben in den gepoolten Sicherheitsdaten kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko gesehen. Das heißt, sowohl die Daten zu Herzinfarkt als auch Schlaganfall, also die typischen Untersuchungen, waren neutral. Auch im indirekten Vergleich wurde bei beiden Substanzen kein Unterschied hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit gesehen. Die Firma setzt jetzt als Information für die FDA – dies ist eine Auflage der FDA – noch eine kardiovaskuläre Sicherheitsstudie mit einem großen Patientenkollektiv auf, die dann über fünf Jahre laufen wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Nahnauer, bitte ihre Nachfrage.

Frau Dr. Nahnauer: Von der EMA sind Sie nicht beauftragt?

Frau Dr. Plate (Almirall Hermal): Nein, wir sind von der FDA beauftragt. Das ist Auflage der FDA.

Frau Dr. Nahnauer: Das ist interessant, weil ich es im EPAR anders lese.

Herr Dr. Prechtl (Almirall Hermal): Lassen wir das einfach in dem Moment so stehen. – Ich würde trotzdem noch ganz gerne etwas zum Thema Sicherheit sagen. Wir wollten natürlich nicht suggerieren, dass Tiotropium bei Niereninsuffizienz kontraindiziert sei. Es ist eben nur so – das wollte ich noch einmal kurz klarstellen –, dass bei Niereninsuffizienz eine Dosisanpassung von Acridiniumbromid im Gegensatz zu Tiotropium nicht erforderlich ist.

Ich würde, wenn ich darf, gern noch ganz kurz etwas zum Thema Studiendauer sagen und auf Frau Wieseler erwidern; es ist leider schon ein bisschen her.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, Sie dürfen. Frau Wieseler kommt sofort danach. Also, bitte schön.

Herr Dr. Prechtl (Almirall Hermal): Es ist ja letzten Endes ein bisschen eine philosophische Fragestellung, wo man den Cut-off zieht: bei 24 Wochen, bei 12 Wochen, bei 6 Wochen. Natürlich sind wir uns alle einig, dass wir für Therapien, die als Dauertherapien angelegt sind, gerne Daten aus langfristigen Studien hätten. Nichtsdestotrotz befinden wir uns aus meiner Sicht eben im Stadium der frühen Nutzenbewertung, und aus dem Grund wäre es im Sinne der Berücksichtigung der Gesamtevidenz sehr hilfreich, auch kürzer laufende Studien zu berücksichtigen, was ja in anderen Ländern, siehe Niederlande, auch getan wird. Das wollte ich zu dem Thema einfach noch einmal sagen. Dann würde ich jetzt, wenn keine weiteren Fragen bestehen – –

Herr Hecken (Vorsitzender): Doch, es gibt Fragen. Wobei ich sage: Frühe Nutzenbewertung bedeutet nicht Nutzenbewertung auf der Basis nicht nachgewiesener oder nicht hinreichend dargelegter Evidenz. Wir machen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung keine vorläufige, irgendwie geartete Nutzenbewertung, sondern hier sind die Evidenzmaßstäbe zugrunde zu legen, die an eine vernünftige

ge Bewertung anzulegen sind. Darauf weise ich hin, weil Sie das jetzt bereits zum zweiten Mal gesagt haben. Man sollte aus der Begrifflichkeit „Frühe Nutzenbewertung“ in § 35 SGB V nicht schließen, dass es sich um eine solche handelt, die nur irgendwie vorläufigen Charakter hat oder in irgendeiner Form auf der Basis von weniger tragfähigen Fakten angestellt wird. Dies sage ich nur der begrifflichen Klarheit willen. – Frau Wieseler, bitte schön.

Frau Dr. Wieseler: Drei Punkte von meiner Seite. Ich möchte auch noch einmal auf den Beitrag zur Lebensqualität zurückkommen. Sie hatten darauf hingewiesen, dass Sie aus der ATTAIN-Studie nachgewiesen haben, dass das Präparat die Lebensqualität verbessert. Die ATTAIN-Studie ist eine placebokontrollierte Studie. Sie können aus dieser Studie also keine Aussagen zum Zusatznutzen bezüglich der Lebensqualität im Vergleich zu Tiotropium machen. Das einfach noch einmal zur Klarstellung.

Ich glaube, Herr Anders hat mich missverstanden. Ich habe nicht gesagt, dass die Fachinformation nicht relevant ist. Ich habe nur gesagt, dass sie nicht geeignet ist, Effekte zu beschreiben, und damit ist sie nicht geeignet, einen Zusatznutzen nach den Standards der EbM nachzuweisen.

Zu der letzten Antwort zur Studiendauer: Ich denke, dass die frühe Nutzenbewertung nach wie vor einen Zusatznutzen beschreiben und diesen Zusatznutzen in seiner Sicherheit beschreiben möchte. Sie möchte eben nicht zum Beispiel erste Hinweise auf eine Wirksamkeit beschreiben. Ihre Studiendauer von 2 und 6 Wochen ist sehr weit entfernt von dem, was bei dieser Dauertherapie angemessen wäre, um Effekte nachweisen zu können. Wir reden ja nicht davon, dass Sie die relevanten Grenzen knapp unterschritten haben, sondern Sie haben hier eine 2- und eine 6-Wochen-Studie, und das ist schon sehr kurz.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Wieseler. – Herr Professor Magnussen, bitte.

Herr Prof. Dr. Magnussen (Pneumologisches Forschungsinstitut): Ich bin vom Pneumologischen Forschungsinstitut an der Lungenklinik in Großhansdorf und als Arzt an den Studien im Design und in der Durchführung beteiligt gewesen und tauche auch als Mitautor in einigen der Veröffentlichungen auf. Soweit mein Hintergrund.

Ich möchte eine kurze Bemerkung zu der klinischen Bedeutung dieser Substanz machen; denn das ist meiner Auffassung nach bisher ein bisschen untergegangen. Die COPD ist eine sehr häufige Erkrankung, die mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einhergehen kann. Die Anticholinergika, insbesondere Tiotropium, haben dazu geführt, dass ein besonders gutes bronchodilatatorisches, also atemwegserweiterndes Medikament vor Jahren auf dem Markt gekommen ist. Heute ist das Anticholinergikum Tiotropium *das* Medikament, mit dem Patienten mit COPD behandelt werden. Aber Tiotropium ist für eine einmal tägliche Anwendung zugelassen. Das heißt: Sie inhalieren dieses Medikament morgens. Jedes Medikament, das Sie am nächsten Tag wieder inhalieren wollen, muss sich in seiner Wirkung abschwächen, weil Sie sonst eine Akkumulation der Wirkung hätten. Das heißt also, erst kommt ein guter Effekt, der lässt dann über die Zeit nach, und am nächsten Morgen müssen Sie wieder inhalieren; das ist kurz, nachdem Sie das Minimum der Wirkung haben. Das sind die frühen Morgenstunden.

Jeder Kliniker, der sich mit diesem Krankheitsbild beschäftigt, weiß, dass gerade die frühen Morgenstunden ein großes Problem bei den Patienten darstellen, weil sie da die meisten Beschwerden haben und am meisten in ihrer Leistungsfähigkeit und Aktivität eingeschränkt sind und über besondere Symptome klagen. Daher ist es für uns aus klinischer Sicht sinnvoll, neben dem zweifelsohne ausgezeichneten Medikament Tiotropium ein Medikament zu haben, welches zweimal am Tag angewendet

werden kann, weil mit der zweimal täglichen Anwendung die morgendlichen Symptome besser abgedeckt werden können als mit der einmal täglichen Anwendung. Das haben die bisherigen Studien gezeigt.

Wenn wir jetzt über die richtigen und völlig sachgerechten Einwände reden – Dauer der Studie, Eignung, Placebokontrolle oder keine Placebokontrolle –, möchte ich Sie nur darum bitten, nicht zu vergessen, dass wir mit diesem Medikament eine wirkliche Bereicherung im Bereich Anticholinergikatherapie bei Patienten mit COPD haben. Wir wissen ja, dass es auch bei der COPD unterschiedliche Phänotypen der Patienten gibt. Aus diesem Grunde wollen wir auch bei COPD eine personalisierte Medizin haben, mit der wir besonders die frühmorgendlichen Symptome behandeln können. Das nur als allgemeine Bemerkung dazu. – Danke schön.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Magnussen. – Frau Günther und Herr Wilken. Bitte.

Frau Günther: Inwiefern haben Sie Patienten im COPD-Stadium IV in Ihrer Nutzenbewertung berücksichtigt?

Frau Baecke (Almirall Hermal): Die Einschlusskriterien der Studien lauteten: Patienten der Stufe II bis III. Einzelne Patienten waren dann zu Beginn der Studie bereits in der Phase IV. Aber Phase-IV-Patienten sind in der Studie eine Minderheit.

Frau Günther: Also liegen zu dieser Patientengruppe eigentlich keine Daten vor?

Frau Baecke (Almirall Hermal): Das kann man so sagen.

Frau Günther: Könnten Sie die Patientenzahlen beziffern, die sich im Stadium III und IV befinden? Sie hatten ja nur Angaben zur Gesamtpopulation des Anwendungsgebietes gemacht.

Frau Baecke (Almirall Hermal): Da müsste ich in die Unterlagen schauen. – Darf ich die Frage zurückstellen und in zwei Minuten beantworten?

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, das dürfen Sie.

Frau Baecke (Almirall Hermal): Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wilken, dann Frau Nahnauer und Frau Grell.

Herr Dr. Wilken (BPI): Ich möchte noch einmal kurz auf die Frage der Studiendauer eingehen und zwei Zitate aus dem IQWiG-Bericht vortragen. Es wird dort ausgeführt, dass es fraglich sei,

ob Studien mit einer Dauer von 12 Wochen oder weniger verlässliche Erkenntnisse zum Nachweis des Nutzens bzw. Zusatznutzens ... beitragen können.

Und es wird gesagt, dass diese

beiden Studien aufgrund ihrer kurzen Dauer nicht mit ausreichender Sicherheit eine Aussage zum Nutzen und Zusatznutzen der beiden Komparatoren in der Dauertherapie der COPD

erlauben. Wenn man das voraussetzt, haben wir also die Frage, ob Sicherheit gegeben ist. Für die Beantwortung der Frage nach der Sicherheit sehen wir es eigentlich an der Stelle als erforderlich an, das Instrumentarium zu nutzen, das die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung bietet, also bei-

spielsweise über die Abstufung „Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt“ zu einer Aussage zu kommen, oder auch weitere Studien zu beauftragen, aber nicht, die vorhandene Evidenz komplett unberücksichtigt zu lassen. Das IQWiG sagt ja eigentlich selber, dass es nicht komplett sicher ist, diese Studien auszuschließen, tut es im Endeffekt aber und nutzt das zur Verfügung stehende Instrumentarium nicht in der angemessenen Art und Weise.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wilken. – Frau Nahnauer und dann Frau Grell.

Frau Dr. Nahnauer: Herr Magnussen, es hat mich ein bisschen verwundert, dass die zweimalige Gabe jetzt das Nonplusultra sein soll versus der einmaligen Gabe. In den Anhörungen davor wurde einem immer suggeriert, dass weniger Einnehmen die Patienten-Compliance erhöht. Aber unabhängig davon glaube ich einfach, dass das mit der unterschiedlichen Halbwertszeit der Substanzen zusammenhängt. Was für eine einmalige Gabe zugelassen ist, hat offensichtlich eine längere Halbwertszeit als Acridiniumbromid.

Herr Prof. Dr. Magnussen (Pneumologisches Forschungsinstitut): Also erstens habe ich nicht gesagt: „Nonplusultra“, sondern habe gesagt: Wir wünschen uns als Kliniker ein breiteres Spektrum in der Anwendbarkeit der Substanz.

Zweitens liegt da, glaube ich, ein ganz wesentliches Missverständnis vor. Es ist nach allen Daten, die vorliegen, unbestritten, dass das Abklingen des bronchodilatatorischen Effektes über die Zeit bei einer einmaligen Gabe anders aussieht als bei einer zweimaligen Gabe. Das gilt nicht nur für die Anticholinergika, das gilt auch für die Beta-Sympathomimetika, zum Beispiel Formoterol. Während der Wirkverlauf bei der einmaligen Gabe durch einen großen Bogen beschrieben werden kann, kann er bei der zweimaligen Gabe durch zwei kürzere Bögen beschrieben werden. Wenn Sie abends noch einmal einatmen, dann haben Sie während der Nacht eine bessere Bronchodilatation. Dies ist unzweifelhaft und ist auch von den jeweiligen Behörden so beschrieben worden. Und darin liegt ein Vorteil für die Patienten, die besonders über diese morgendliche Symptomatik klagen. Das ist nicht das Nonplusultra, sondern das erlaubt uns, eine differenziertere Therapie bei diesen Patienten durchzuführen. Das ist das, was ich aus klinischer Sicht gerne betonen möchte. Wir wünschen uns eben eine bessere Möglichkeit in der Auswahl der Therapie bei unseren Patienten. So möchte ich das verstanden wissen. – Ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Dr. Nahnauer: Ich habe nicht von der Substanz gesprochen, sondern von der Applikationshäufigkeit ganz allgemein.

Herr Prof. Dr. Magnussen (Pneumologisches Forschungsinstitut): Darf ich dazu noch kurz etwas sagen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Magnussen (Pneumologisches Forschungsinstitut): Das ist ein ganz wichtiger Punkt. Diesbezüglich zieht sich auch ein Irrtum durch die Literatur: Wenn Sie einen Patienten mit Hypertonie behandeln, dann hat er in der Regel keine Beschwerden. Dann ist der glücklich, wenn er das Medikament nur einmal am Tag nehmen muss, weil er sowieso keine Beschwerden hat. Bei unseren Patienten mit COPD ist das etwas ganz anderes. Diese Patienten haben Luftnot und wollen, dass die Luftnot und damit zusammenhängende Beschwerden weniger werden. Denen ist völlig egal, wie oft sie einatmen müssen, Hauptsache, die Beschwerden sind weg. Das heißt, wenn sie aufgrund der Pharmakokinetik und aufgrund des Wirksamkeitsprofils der Substanz die Möglichkeit haben, eine zu-

sätzliche abendliche Inhalation durchzuführen, um morgens besser in den Tag zu kommen, dann vermindert das nicht die Compliance, sondern verbessert sie. Da ist ein riesiger Unterschied zwischen Krankheiten, bei denen die Einnahme eines Medikamentes symptomgetrieben ist, und Krankheiten, bei denen die Medikamenteneinnahme auf prognostische Wirkungen irgendwann einmal nach 10 oder 20 Jahren abzielt, also ob dann der Schlaganfall häufiger kommt oder was auch immer. Wir haben es hier mit symptomatischen Patienten zu tun, die weniger Beschwerden haben möchten. Und diese sind auch bereit, das Medikament zu nehmen. – Was das klar genug?

Frau Dr. Nahnauer: Es war nicht klar, aber – –

Herr Prof. Dr. Magnussen (Pneumologisches Forschungsinstitut): Das war nicht klar?

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Nein, das ist mir angesichts der erheblichen Unterschiede in der Halbwertszeit überhaupt nicht klar. Wenn ich einen Patienten habe, der insbesondere morgens eine Bedürftigkeit hat, könnte ich auch Tiotropium mit einer Halbwertszeit von über 24 Stunden abends inhalieren. Und wenn ich eine Halbwertszeit von 2 bis 3 Stunden wie bei Aclidinium habe, dann komme ich, auch wenn ich abends inhaliere, nicht morgens um 8 Uhr hin. Also insofern verstehe ich das überhaupt nicht.

Aber das war nicht meine eigentliche Frage, sondern meine Frage geht noch einmal dahin: Sie hatten ja dargestellt, dass Sie ein besonderes Device, einen neuen MDPI haben, der von hoher Bedeutung für Sie ist. Ich habe mir die lokalen Nebenwirkungen im Rachenraum angeguckt: Laut Fachinformation liegen die weit über Tiotropium. Sehen Sie dort gar keinen Zusammenhang?

Herr Greguletz (Almirall Sofotec): Zum medizinischen Zusammenhang kann ich dazu jetzt nichts sagen, weil wir ja von der Device-Seite kommen. Ich möchte nur betonen, dass wir vom Freisetzungskonzept her das getan haben, was wir können, eben eine maximale Deposition zu unterstützen. Aber da mischt sich eben die Situation mit dem klinischen Feld; auf diesem traue ich mir keine Argumentation zu. Sorry.

Frau Dr. Grell: Laut Fachinformation liegen Sie im Bereich Nasopharynx bei häufig und Tiotropium bei selten. Das ist doch ein großer Unterschied – ohne dass wir direkte Vergleiche haben.

Frau Dr. Plate (Almirall Hermal): Gut. Also, wenn man jetzt dem Kommentar von Frau Wieseler folgt, sind ja die Fachinformationen sowieso nicht unbedingt – –

Herr Hecken (Vorsitzender): Das hat sie nicht gesagt.

Frau Dr. Plate (Almirall Hermal): Okay. – Ich möchte den Wortlaut lieber nicht konkret wiederholen, weil ich ihn nicht genau auswendig kann. Aber lassen wir es so stehen, wie es Frau Wieseler vorhin gesagt hat. Auf jeden Fall steht ja insofern Aussage gegen Aussage, ob man jetzt im Fachinformationenvergleich die anticholinergen Nebenwirkungen betrachtet, wo das bei dem einen Präparat häufig und bei dem anderen Präparat gelegentlich auftritt. Im Nasopharynx-Bereich führen Sie jetzt an, dass das bei Aclidiniumbromid häufig auftritt, wobei ich in der Systemklasse – also unter dem Punkt 4.8 und unter dem Punkt 4.9 – diese Angabe nicht finde. Vielleicht können Sie das noch etwas konkretisieren?

Frau Dr. Grell: Gerne. Ich habe die Fachinformation von Bretaris® – da steht bei Nasopharyngitis „häufig“ – und die Fachinformation von Spiriva® herangezogen.

Frau Dr. Plate (Almirall Hermal): Sie bilden jetzt die Brücke von der Angabe „Nasopharyngitis als eine Nebenwirkung“ zum Inhalationssystem und sehen hier möglicherweise eine Verbindung. Verstehen Sie das richtig?

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, exakt. Das war der Punkt.

Frau Dr. Grell: Ja, da verstehen Sie mich richtig; das ist genau der Punkt. Welchen Vorteil soll ich haben, wenn ich statt 85 Prozent 70 Prozent verschlucke? Entscheidend ist, dass ausreichend Wirkstoff dort ankommt, wo er hin soll. Dann geht es nur noch darum: Was macht eigentlich der Wirkstoff, der nicht dahin kommt, wo er hingelangen sollte? Also: Wo gelangt der hin – er gelangt in den Magen, er gelangt in den Nasopharynx-Bereich – und wie sind dort die Nebenwirkungen? Das ist immer eine Frage, ob sich hier Vorteile eines Devices niederschlagen.

Frau Dr. Plate (Almirall Hermal): Den Punkt werden wir natürlich in Langzeitstudien weiter beobachten. Zurzeit können wir dazu keine konkrete Aussage machen. Es wäre jetzt eine Vermutung – sagen wir einmal so –, die auf Ihrer Seite so geschlossen wird. Wir können das so derzeit nicht bestätigen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Grell, möchten Sie dazu noch etwas sagen?

Frau Dr. Grell: Nein, vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte noch einmal auf den Beitrag von Herrn Magnussen zurückkommen. Sie beschreiben ja, dass diese kürzere Halbwertszeit in Verbindung mit der zweimaligen Gabe ein potenzieller Vorteil wäre. Frau Grell hat schon darauf hingewiesen, dass man das Problem der morgendlichen Symptomatik vielleicht auch mit einer abendlichen Gabe von Tiotropium lösen könnte. Vielleicht unabhängig davon: Diesen Vorteil, den Sie da postulieren, könnten Sie natürlich einfach in einer Studie untersuchen und entsprechend nachweisen, wenn er denn gegeben wäre. Also, wenn Sie eine direkt vergleichende Studie Acclidinium vs. Tiotropium von ausreichender Dauer haben, müsste sich auch ein möglicher Vorteil in klinischen patientenrelevanten Endpunkten zeigen. Nach dem Beitrag von Frau Grell wäre dann halt wichtig, dass in so einer Studie die Gabe des Tiotropiums auch angepasst an die Bedürfnisse des Patienten gegeben werden kann.

Sie haben insbesondere auch darauf hingewiesen, dass es bestimmte Patientengruppen geben könnte, die primär von dieser zweimal täglichen Gabe profitieren. Auch da sieht die frühe Nutzenbewertung explizit vor, dass unterschiedliche Effekte für verschiedene Patientengruppen beschrieben werden können. Da würde das Verfahren durchaus die Möglichkeit bieten, diese Patientengruppe, die vielleicht besonders von diesem Präparat profitiert, zu beschreiben, aber das Ganze eben dann auf Basis von Studienergebnissen, die Effekte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte nachweisen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Wieseler. – Möchte jemand darauf replizieren?

Herr Prof. Dr. Magnussen (Pneumologisches Forschungsinstitut): Ich kann nur sagen, das haben Sie hervorragend zusammengefasst. Wir brauchen noch mehr Daten; das ist gar keine Frage. Es liegt ja diese relativ kurze Studie vor, die in Berlin und bei uns durchgeführt worden ist, wo wir den direkten Vergleich haben. Da kommen die Ergebnisse genauso, wie wir uns das gedacht haben. Aber

die Patientenzahl ist relativ klein, und die Dauer der Untersuchung ist auch relativ kurz. Es stehen Untersuchungen an, von denen noch keine Daten vorhanden sind. Genau diesen Punkt, den Sie eben angeführt haben, der ist in Arbeit. Mehr kann ich dazu nicht sagen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Magnussen. – Frau Baecke, Sie wollten uns noch Zahlen nennen.

Frau Baecke (Almirall Hermal): Das ist richtig. Wir haben in den Studien folgende Verteilung: Ungefähr ein Drittel der Patienten waren Stufe-III-Patienten und zwei Drittel waren Stufe-II-Patienten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Gibt es eine Nachfrage dazu? – Frau Günther.

Frau Günther: Mich interessiert jetzt nicht nur die Verteilung innerhalb der Studien. In Bezug auf die anzugebende Patientenzahl, für die ein bedeutsamer Zusatznutzen besteht, die ja auch im Dossier angegeben werden muss, haben Sie einen Wert von – ich weiß nicht – mehr als 2,3 Millionen als Gesamtpopulation angegeben. Da interessierte mich, welchen Anteil davon die Patienten im COPD-Stadium III und IV haben.

Frau Baecke (Almirall Hermal): Okay. Dann habe ich das falsch verstanden. Da kann ich jetzt spontan nur die Angabe machen, dass Stufe-I-Patienten ungefähr 50 Prozent und Stufe-II- bis Stufe-IV-Patienten die restlichen 50 Prozent ausmachen. – Frau Sickold möchte dazu ergänzen, wie es aussieht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Sickold, bitte.

Frau Dr. Sickold (Almirall Hermal): Wir sind jetzt ja eigentlich bei dem Punkt Patientenzahlen. Es stehen erstaunlich wenig Daten zur Epidemiologie zur Verfügung, obwohl das eine sehr bedeutende Krankheit ist. Wir haben daher zwei Quellen herangezogen, um eine Abschätzung vornehmen zu können: die BOLD-Studie und die Daten des Bundesversicherungsamtes. Wir sind von der Aussage über die Gesamtzahl der COPD-Patienten in Deutschland dann zurückgegangen über die Stufen, weil die Schätzungen im Allgemeinen immer davon ausgehen, dass die Hälfte der Patienten in der COPD-Stufe I ist, sodass wir dann auf 2,4 bis 2,8 Millionen Patienten geschätzt für die Stufen II, III und IV kamen. Diese Schätzung mag mit Unsicherheiten behaftet sein, aber das war das Bestmögliche, was wir belastbar an Datenmaterial finden konnten. Wir hatten gehofft, dass im Bericht zu Tiotropium vom IQWiG vielleicht Daten genannt werden, aber dort waren auch keine weiteren hilfreichen Angaben zu finden. Von daher haben wir uns auf diese beiden Datenquellen gestützt. Andere Daten konnten wir leider nicht ausmachen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen zu Patientenzahlen, zu Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung? – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Wir haben jetzt einen Punkt noch nicht diskutiert, der in unserer Bewertung ganz wesentlich war. Das war die Tatsache, dass die Daten im Modul 4 in großem Umfang von den Quellen abgewichen sind. Sie haben in Ihrer Stellungnahme ja erläutert, wie es dazu gekommen ist. Dazu möchte ich einfach nur sagen, dass ich das nicht nachvollziehen kann. Sie berufen sich hier auf Ihre Interpretation der Verfahrensordnung bzw. der Anforderungen in der Dossiervorlage, die Sie dazu veranlasst hat, diese „falschen“ Zahlen in Modul 4 einzutragen, und darauf, dass alles andere oder ein Teil der weiteren Fehler, die wir dann gesehen haben, Folgefehler waren. Das ist eine Interpretation der Dossiervorlage, die ich in der Tat aus fachlicher Sicht so überhaupt nicht nachvollziehen kann

und die bisher auch in keinem anderen Dossier so aufgetreten ist. Vielleicht nur so viel dazu, weil wir diesen Punkt jetzt gar nicht adressiert haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Möchte jemand darauf replizieren? – Frau Baecke, bitte.

Frau Baecke (Almirall Hermal): Bevor ich auf die konkreten Anmerkungen von Frau Wieseler eingehe, möchte ich noch einmal kurz anführen, warum wir überhaupt im Dossier zu Acridiniumbromid einen indirekten Vergleich durchgeführt haben. Unsere Evidenz zum Nutzen und Zusatznutzen stellen wir ja primär mit dem direkten Vergleich dar. Das wurde hier jetzt eingehend beleuchtet. Da haben wir Lungenfunktion, COPD-Symptomatik, Patientenpräferenz als Endpunkte. Um noch weitere patientenrelevante Endpunkte und Risikoaspekte darzustellen – das wären Lebensqualität, Exazerbationen, Dyspnoe und unerwünschte Ereignisse –, haben wir den indirekten Vergleich zu Tiotropium durchgeführt.

Wie Frau Wieseler eben schon angedeutet hat, wurde dieser vorgelegte indirekte Vergleich nicht anerkannt. Dies wird damit begründet, dass die Daten nicht nachvollziehbar wären. Wir haben uns natürlich nach der Bewertung des IQWiG sehr intensiv mit diesen Kritikpunkten auseinandergesetzt und haben dazu in der schriftlichen Stellungnahme sehr ausführlich Stellung genommen. Wir haben alle Tabellen, die das IQWiG kritisiert hat, noch einmal mit erweiterten Daten versehen, also mit einer Tabellenspalte mehr, die nicht nur die ITT-Population, also die Intention-to-Treat-Population darstellt, sondern auch die ausgewerteten Patienten pro Endpunkt. Dann haben wir auch noch gegenübergestellt, inwiefern sich die Ergebnisse aus dem ursprünglich eingereichten Dossier von den an manchen Stellen korrigierten Werten in der Stellungnahme unterscheiden, und wir haben gesehen, dass sich die Werte des indirekten Vergleiches nicht unterscheiden.

Ich möchte hier noch einmal ganz stark betonen, dass wir bedauern, dass wir unsere Daten nicht ganz nachvollziehbar dargestellt hatten. Wir haben sie aber überarbeitet und haben auch die Daten, die wir für Sie dargestellt haben, nach Standardmethoden extrahiert und aufbereitet. Dies haben wir auch noch einmal in der Stellungnahme dokumentiert. Daher können wir jetzt von unserer Seite sagen, dass alles nachvollziehbar dargestellt ist und dass auch mit den richtigen Werten gerechnet wurde.

Die Quintessenz ist, dass sich bei der Gegenüberstellung der alten mit der überarbeiteten, etwas besser nachvollziehbar dargestellten Analyse keine Unterschiede beim Ergebnis des indirekten Vergleiches ergeben, nämlich dass wir keinen signifikanten Unterschied zu Tiotropiumbromid sehen, aber die gleichgerichteten Effekte und Tendenzen zur Überlegenheit zumindest auf eine Nichtunterlegenheit von Acridiniumbromid hindeuten. Das sage ich als allgemeine Conclusio. Ich möchte gar nicht so in Details gehen, weil dies in der Stellungnahme auf sehr vielen Seiten beschrieben wurde.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Mich würde jetzt noch eines interessieren: Herr Professor Magnussen, Sie hatten eben gesagt, dass noch weitere Untersuchungen und Studien unterwegs sind, um irgendwann für eine breitere Gruppe mit längerer Laufzeit Ergebnisse zeitigen zu können. Gibt es irgendeinen Zeithorizont, wann aus länger laufenden Studien belastbare Ergebnisse generiert werden können?

Herr Professor Dr. Magnussen (Pneumologisches Forschungsinstitut): Beim nächsten Jahrestreffen der American Thoracic Society werden wir Daten von Studien über sechs Monate vorstellen, bei denen die Patientenzahlen bei 500, glaube ich, liegen. Hier berücksichtigen wir diese morgendlichen Aspekte besonders. Wir sind jetzt dabei – das wird noch diese Woche passieren –, ein Studiendesign zu entwickeln, mit dem wir besonders diese nächtliche bzw. morgendliche Problematik unter-

suchen wollen. Ich hoffe – also aus meiner klinischen Sicht; ich bin ja nicht Angestellter der Firma –, dass diese Daten in ungefähr einem Jahr vorliegen.

Ich darf aus klinischer Sicht nur noch einmal wiederholen – ich bin sehr wohl mit der Wissenschaft und den Daten, die bisher vorliegen, vertraut –, dass dazu, wie es im Alltag bereits eingesetzt und verwendet wird, vonseiten der Ärzte eine positive Rückkoppelung kommt. Es ist eine vernünftige Maßnahme, dass Patienten mit morgendlichen Beschwerden abends noch ein Bronchodilatatum vom Typ der Anticholinergika inhalieren. Ich weiß aber, dass eine solche Aussage natürlich gewissen Kriterien, die hier erfüllt werden müssen, nicht genügt. Ich möchte nur noch einmal betonen – dies ist meine persönliche Stellungnahme dazu –: Weil das eben von der klinischen Seite so offensichtlich ist, bin ich sehr daran interessiert, dass diese Forschung entsprechend weiter getrieben wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen seitens der Bänke? Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann bedanke ich mich bei Ihnen für die anregende und angeregte Diskussion.

Herr Dr. Wilken (BPI): Vielleicht noch kurz zu einem Problem. Der Punkt FEV₁ ist bisher noch gar nicht angesprochen worden. Soll das vonseiten des Herstellers eventuell noch einmal geschehen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Es hat keine Fragen von den Bänken gegeben. Der Hersteller hat mehrfach die Gelegenheit gehabt, darüber zu sprechen. Wenn er es möchte: bitte schön. Aber, soweit ich das hier wahrgenommen hatte, gab es kein Bedürfnis mehr, darüber zu sprechen. Möchte jemand? Ich will niemandem das Wort abschneiden, aber ich will auch niemanden zum Jagen tragen. – Bitte schön, Frau Sickold.

Frau Dr. Sickold (Almirall Hermal): Wir hatten ja eingangs gesagt, warum wir aus unserer Sicht diesen Lungenfunktionsparameter mitberücksichtigt sehen wollen. Wir haben die weiteren Gründe entsprechend in der Stellungnahme dargelegt. Deswegen möchte ich an dieser Stelle noch einmal darauf verweisen. Wir möchten auch, dass dieser Punkt im Rahmen der Nutzenbewertung betrachtet wird. Das wäre unser Vorschlag.

Herr Hecken (Vorsitzender): Davon können Sie ausgehen. Deshalb bin ich über den Einwand aus der zweiten Reihe auch etwas irritiert. Alles, was Gegenstand der schriftlichen Stellungnahme ist, wird selbstverständlich jenseits des Umstandes, ob wir es hier herauf- und herunterdekliniert haben, im Rahmen der frühen Nutzenbewertung in die Betrachtungen einbezogen. – Bitte schön, Frau Günther.

Frau Günther: Jetzt, wo die Frage zum FEV₁ noch einmal aufkam: Haben Sie denn aus dem direkten oder indirekten Vergleich einen Vorteil bezüglich des FEV₁ ableiten können?

Herr Hecken (Vorsitzender): Nein.

Frau Baecke (Almirall Hermal): Also beim direkten Vergleich war die Messung des FEV₁ aufgeteilt in die Morgenstunden und in die Abendstunden und über den ganzen Tag verteilt. In den Abendstunden haben wir einen signifikanten Vorteil gegenüber Tiotropiumbromid in direkten Vergleichsstudien gesehen. Das schließt ja an die Ausführungen von Professor Magnussen an. Denn dann wird halt abends noch einmal Acridiniumbromid gegeben, damit die nächtlichen und frühmorgendlichen Symptome den Patienten nicht so stark belasten, sprich: Die Lungenfunktion wird nicht so eingeschränkt. Im indirekten Vergleich haben wir keinen signifikanten Unterschied sehen können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Prechtl, bitte.

Herr Dr. Prechtl (Almirall Hermal): Vielleicht darf ich es noch einmal ganz kurz ergänzen bzw. etwas verdeutlichen. Es gab am Anfang der Studie im direkten Vergleich am Abend einen Vorteil. Dieser hat sich aber im Laufe der Studiendauer letztlich nivelliert, und ich würde sagen: Über alle Studien gesehen können wir keinen Vorteil zeigen, aber bestimmt auch keinen Nachteil. Ich würde sagen: Es sieht so aus, als seien die Daten bezüglich FEV₁ mindestens genauso gut wie für Tiotropium.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nach meiner Sichtweise ist das, was Sie jetzt zum Schluss gesagt haben, richtig. Deshalb habe ich eben auch „Nein“ gesagt, als die Frage gestellt wurde. Wenn ich das richtig gelesen habe, kann über die gesamte Studiendauer im Prinzip kein Vorteil dargestellt werden.

Herr Dr. Prechtl (Almirall Hermal): Nicht gegenüber Tiotropium, aber natürlich gegenüber Placebo.

Herr Hecken (Vorsitzender): So, jetzt schaue ich nochmals in die Runde. Es gibt keine weiteren Wortmeldungen mehr. Dann bedanke ich mich. Wir werden das, worüber jetzt hier heute diskutiert worden ist, und selbstverständlich auch das, was im schriftlichen Stellungnahmeverfahren vorgetragen worden ist, in die Abwägungsprozesse und in die Entscheidungsprozesse einbeziehen.

Danke für eine aus meiner Sicht sehr interessante und spannende Diskussion über 90 Minuten. Wir werden im Rahmen der gesetzlichen Fristen selbstverständlich zu einer Entscheidung kommen. Ich hoffe, dass wir auf der Basis der heutigen Anhörung das eine oder andere Argument jenseits der schriftlichen Stellungnahmen in die Abwägung mit einbeziehen können.

Danke, dass Sie da waren. Ich wünsche Ihnen einen guten Heimweg. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11.36 Uhr