

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 23. Februar 2016
von 10.02 Uhr bis 10.35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Hipp
Herr Dr. Hörnig
Herr Prof. Dr. Trautner
Frau Wilkens

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

Frau Geier
Herr Dr. Voigt

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

Herr Hermanns
Frau Schwarz

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

Herr Dr. Klebs
Herr Merkel

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Teva GmbH:**

Herr Brandenburg
Herr Dr. Tracik

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren, ich begrüße Sie ganz herzlich zur heutigen Anhörung. Es geht um das Thema Acridiniumbromid von AstraZeneca. Mein Name ist Vöcking. Ich bin stellvertretender Vorsitzender und vertrete Herrn Hecken in diesem Ausschuss. Herr Hecken ist heute verhindert. Sie müssen also mit mir vorliebnehmen. Es geht heute um eine erneute Anhörung. Deshalb gehe ich davon aus, dass alle von Ihnen das Verfahren vor diesem Unterausschuss kennen.

Sie wissen, dass Wortprotokoll geführt wird. Es läuft auch ein Tonband mit. Eine Bitte wäre, wenn Sie nachher Wortbeiträge leisten, dass Sie jeweils ihren Namen nennen, selbst wenn Sie bekannt sind, und das entsendende Unternehmen bzw. die Institution nennen, damit wir das entsprechend zuordnen können.

Ich muss zunächst für das Protokoll die Feststellung treffen, wer heute erschienen ist. Die Reihenfolge richtet sich nicht nach dem Rang, sondern nach dem Alphabet. Ich begrüße Frau Dr. Hipp, Herrn Dr. Hörnig, Herrn Professor Dr. Trautner und Frau Wilkens von AstraZeneca, Frau Geier und Herrn Dr. Voigt von Boehringer, Herrn Hermanns und Frau Schwarz von GlaxoSmithKline, Herrn Dr. Klebs und Herrn Merkel von Novartis Pharma, Herrn Brandenburg und Herrn Dr. Tracik von Teva sowie Herr Dr. Rasch vom vfa.

Dann können wir in diese Anhörung einsteigen. Zugrunde liegt, wenn ich es richtig notiert habe, eine erneute Nutzenbewertung des IQWiG vom 12. Januar 2016 mit zwei Subgruppen, einmal Erwachsene bei mittlerem Schweregrad und zum anderen Erwachsene mit einer über einen mittleren Schweregrad hinausgehenden COPD mit zwei oder mehr Exazerbationen pro Jahr. Dabei sind, zumindest in der ersten Population, noch Untergruppen gebildet. Das IQWiG hat nur in einer Subpopulation einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gesehen. Damit wollen wir uns heute auseinandersetzen.

Ich erlaube mir, ein, zwei Punkte anzusprechen, die heute noch einmal erwähnt werden sollten. Zum einen geht es um die Zusammenfassung moderater und schwerer Exazerbationen zu einem kombinierten Endpunkt, wobei ich festgestellt habe, dass das von Unternehmen zu Unternehmen unterschiedlich gesehen wird. Das andere ist die Einstufung des Endpunkts Exazerbationen als nicht schwerwiegendes Symptom. Ein weiteres Thema ist die Darstellung der expositionsadjustierten Exazerbationsrate. Das sind die Themen, die mir beim Lesen der Stellungnahmen aufgefallen sind.

Sie kennen das übliche Verfahren. Wir beginnen mit einer ersten Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Wer von Ihnen beginnt? – Frau Wilkens.

Frau Wilkens (AstraZeneca): Herzlichen Dank für die Einleitung. – Mein Name ist Charlotte Wilkens. Ich bin bei AstraZeneca für den Bereich Market Access zuständig. Heute mit mir hier sind Herr Dr. Hörnig, bei uns im Hause der zuständige Director Medical Affairs und Pneumologe, der zuständige Mediziner Herr Professor Dr. Trautner sowie Frau Dr. Hipp aus dem Bereich Market Access. Herzlichen Dank für die Möglichkeit, unsere relevanten Punkte heute noch einmal zu adressieren. Wir sind im Wesentlichen hier, um offene Fragen zu klären, da wir keinen großen Dissens zwischen der Bewertung des IQWiG und unserer Stellungnahme und unserer Position zum Zusatznutzen gesehen haben.

Wie Sie bereits sagten, es ist ein erneutes Nutzenbewertungsverfahren. Uns liegen neue Studien vor, randomisierte kontrollierte Zulassungsstudien für die Fixkombination Duaklir, also die fixe Kombinati-

on aus Acclidinium und Formoterol. In einem Studienarm wurde Acclidinium direkt mit Formoterol verglichen. Diese beiden Studien sind die Basis für die Nutzenbewertung. Aus diesem Grund haben wir Formoterol als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt.

Wir haben in dem Dossier für Acclidinium eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch die Vermeidung von Exazerbationen gezeigt. Exazerbationen spielen im COPD-Krankheitsverlauf eine wesentliche Rolle. Die Verringerung der Zahl der Exazerbationen ist für die betroffenen Patienten unmittelbar spürbar und daher auch eines der Therapieziele bei der COPD. Die Bewertung des Zusatznutzens durch das IQWiG basiert auf Endpunktebene auf einem kombinierten Endpunkt aus moderaten und schweren Exazerbationen. Wir folgen dem Vorgehen des IQWiG, einen kombinierten Endpunkt zu verwenden. Die Unterscheidung zwischen moderaten und schweren Exazerbationen hängt per Definition davon ab, ob es zu einem Krankenhausaufenthalt kommt. Die Krankenseinweisung wird allerdings keineswegs nur durch die Schwere des Krankheitszustands bestimmt, sondern auch durch die Versorgungssituation am jeweiligen Ort, das Gesundheitswesen des Landes und die Wohnsituation des Patienten. Somit bedeutet eine Einstufung als moderate Exazerbation nicht unbedingt einen weniger schweren Krankheitszustand. Unter diesem Gesichtspunkt ist die gemeinsame Auswertung von moderaten und schweren Exazerbationen aus unserer Sicht sinnvoll. Aus klinischer Perspektive kann so für den Patienten zusammengefasst werden, ob eine Exazerbation vorliegt. Das ist aus unserer Sicht patientenrelevant.

Das IQWiG ordnet den kombinierten Endpunkt aus moderaten und schweren Exazerbationen der Endpunktkategorie „nicht schwerwiegende, nicht schwere Symptome oder Folgekomplikationen“ zu. Wir vertreten die Meinung, dass dieser Endpunkt der Endpunktkategorie „schwerwiegende, schwere Symptome oder Folgekomplikationen“ zuzuordnen ist. Sowohl moderate als auch schwere Exazerbationen bedeuten eine für die Patienten unmittelbar spürbare akute Verschlechterung ihres Gesundheitszustands, die sehr belastend ist. Die Exazerbation einer COPD ist durch eine akute und anhaltende Zustandsverschlimmerung charakterisiert, die über die für den Patienten normale Variation seiner Erkrankung hinausgeht.

Als moderat bezeichnete Exazerbationen werden durch die Gabe von systemischen Corticosteroiden oder Antibiotika definiert. Allein schon die Gabe von systemischen Corticosteroiden weist auf einen schwerwiegenden Krankheitszustand hin, der nicht durch inhalative Corticosteroide beherrschbar ist. Dies bedeutet auch, dass die erheblichen Nachteile einer Gabe von systemischen Steroiden in Kauf genommen werden müssen. Hinzu kommen die unerwünschten Wirkungen von Antibiotika.

Wenn die akuten Symptome im Verlauf einer Exazerbation eine stationäre Behandlung erforderlich machen, haben die Betroffenen zudem ein höheres Risiko für eine signifikant erhöhte Mortalität. Folgt man der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, dann wird ein beträchtlicher Zusatznutzen dann gesehen, wenn eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung vorliegt. Eine für Acclidinium gezeigte Verbesserung der Exazerbationen stellt aus unserer Sicht genau eine solche spürbare Linderung der COPD-Patienten dar. Wir schlagen daher vor, den Endpunkt aus moderaten und schweren Exazerbationen der Endpunktkategorie „schwerwiegende, schwere Symptome oder Folgekomplikationen“ zuzuordnen.

Zusammenfassend kann man sagen, das IQWiG hat den positiven Effekt auf Endpunktebene für den kombinierten Endpunkt aus moderaten und schweren Exazerbationen festgestellt, wir für die Auswertung der moderaten Exazerbationen. Beide Vorgehensweisen führen in der Metaanalyse der Zulassungsstudien ACLIFORM und AUGMENT zum gleichen Ergebnis: statistisch signifikant geringere Häufigkeit von Exazerbationen. Dies spricht für die Robustheit der Ergebnisse. Wir kommen in der

Gesamtschau der Ergebnisse zu einem Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit COPD Schweregrad III und weniger als zwei Exazerbationen pro Jahr.

Damit wäre ich am Ende meiner Ausführungen. Wir stehen gerne für weitere Fragen zur Verfügung.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Frau Wilkens. – Ich schaue jetzt in die Runde. Gibt es zu der Gesamthematik aus dem Kreis der Anwesenden Bemerkungen, Fragen? – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Erst einmal vielen Dank für die Ausführungen. Wie Sie am Ende dargestellt haben, leiten Sie einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Das Ergebnis des IQWiG ist in dieser Gruppe und auch in den anderen Gruppen identisch, sodass man vielleicht erst einmal feststellen kann, dass die Frage, welcher Kategorie der Endpunkt „moderate und schwere Exazerbationen“ zugeordnet werden kann, im vorliegenden Bewertungsverfahren für die Gesamtbeurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens zumindest im Vergleich zwischen Ihnen und uns offensichtlich keine Auswirkung hat.

Sie haben eben angegeben, dass die Definition schwere Exazerbation von einer Einweisung ins Krankenhaus abhängt, und haben angegeben, dass Versorgungssituationen das beeinflussen könnten. Sie haben dabei die Richtung angegeben, dass moderate dadurch auch schwer sein könnten. Genauso kann es natürlich sein, dass diejenigen Exazerbationen, die in der Studie aufgrund der Krankenhauseinweisung als schwer klassifiziert wurden, eigentlich nur moderate sind, weil in einer bestimmten Versorgungssituation möglicherweise viel zu schnell eine Krankenhauseinweisung stattfindet. Meine Frage wäre, ob Sie durch Analysen der verschiedenen Versorgungssituationen innerhalb der Studien irgendeinen Einfluss der jeweiligen Versorgungssituation auf die Zuordnung zu moderaten und schweren Exazerbationen gesehen haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Herr Hörnig.

Herr Dr. Hörnig (AstraZeneca): Den haben wir nicht gesehen. Ich würde aber gerne darauf abzielen, was Sie eben gesagt haben, was lediglich „moderate“ Exazerbationen aus Patientensicht bedeutet. Das Wort „moderat“ ist vielleicht etwas irreführend. Für den Patienten heißt eine Exazerbation eine Verschlechterung seiner Symptomatik, mehr Dyspnoe, vermehrt Husten, vermehrt Auswurf. Von daher ist diese moderate Exazerbation für den Patienten ein aus unserer Sicht schwerwiegendes Ereignis. Deshalb haben wir argumentiert, das dort zu subsumieren.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser, Nachfrage.

Herr Dr. Kaiser: Es ging mir gar nicht darum, das zu verharmlosen. Das sind natürlich relevante Ergebnisse. Vielmehr geht es rein um die Frage: Ist es gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ein nicht schwerwiegendes oder ein schwerwiegendes Ereignis? Der Gesetzgeber hat zwischen diesen beiden Kategorien getrennt. Wenn Sie beschreiben, dass solche Exazerbationen zu Symptomen und zu Veränderungen der Lebensqualität führen, so muss man sagen, dass Sie in Ihrer Studie, obwohl Sie einen Unterschied bezüglich der Exazerbationen sehen, überhaupt keinen positiven Einfluss auf die Symptomscores und auf die Lebensqualität sehen. Insofern ist das ein weiteres Indiz dafür, dass die Exazerbationen, die Sie in der Studie gemessen haben, eben nicht einen so hohen Schweregrad haben, wie Sie ihn angeben. Wäre das nämlich so, müssten Sie eigentlich einen deutlichen Einfluss auf die etablierten Instrumente – wir sind hier nicht in einer Situation, in der die Instrumente nicht etabliert sind – zur Symptomatik und zur Lebensqualität sehen. Insofern, denke ich,

ist die Einstufung der moderaten in nicht schwerwiegende Ereignisse sehr kongruent mit dem, was man in Ihrer Studie in den übrigen patientenberichteten Endpunkten sieht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Professor Trautner.

Herr Prof. Dr. Trautner (AstraZeneca): Dabei ist natürlich zu berücksichtigen, dass nicht alle Patienten eine Exazerbation hatten. Insofern wird der Effekt dadurch verwischt, dass Patienten in der Studie sind, die von dem Ereignis gar nicht betroffen werden. Dadurch wird für den betroffenen Patienten das Ereignis keineswegs weniger schwerwiegend.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich glaube, dass das keine sachgerechte Argumentation ist. Sie machen Responderanalysen, und die Responder beziehen sich natürlich auch auf die individuellen Patienten. Wenn Sie also bei den individuellen Patienten durch eine Reduktion der Exazerbationsraten einen erheblichen Vorteil bezüglich Symptom und der Lebensqualität sehen würden, was eine Einstufung als ein schweres Ereignis rechtfertigen würde, müssten Sie das in den Responderanalysen sehen, und das sehen Sie nicht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Soll es jetzt so im Raum stehen bleiben? – Frau Wilkens, von Ihnen sehe ich jetzt keine weitere Reaktion. Dann lassen wir es so stehen, okay. Ich nehme das aber zum Anlass, von mir aus eine Frage zu stellen. Meine Frage geht an die Firma Novartis. Wenn ich es richtig gelesen habe, vertreten Sie die Auffassung, dass die moderaten Exazerbationen nur als eigenständiger Endpunkt berücksichtigt werden sollten. Sprechen Sie sich insofern gegen eine Zusammenfassung oder für eine andere Differenzierung aus, oder wie könnte ich Ihren Hinweis verstehen?

Herr Dr. Klebs (Novartis): Nein. Das ist so zu verstehen, dass alle Parameter berücksichtigt werden sollten, sowohl die Kombination als auch die individuellen. Soweit ich verglichen habe, gab es unterschiedliche Vorgehensweisen, dass die moderaten und schweren teilweise getrennt und teilweise kombiniert dargestellt auch so bewertet wurden. Es macht sicherlich auch Sinn, diese zusammenzufassen, wobei sich natürlich die Herausforderung zeigt, in welche Kategorie man gerade diesen kombinierten Punkt einordnet.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Herr Köhler.

Herr Dr. Köhler: In einer früheren Anhörung zu dieser Problematik bei einer vergleichbaren Substanz hatten wir von nationalen Experten und auch Mitautoren der Leitlinien eine sehr divergente Darstellung der Krankenhausaufnahme wegen einer Exazerbation zwischen England und Deutschland zur Kenntnis genommen. Ich gehe davon aus, dass Sie Ihre Studien auch in diesen beiden Ländern durchgeführt haben. Wie sehen Sie das? Das hat auch Auswirkungen in der Einschätzung, in der Therapie und natürlich in der klinischen Effektivität.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Wilkens.

Frau Wilkens (AstraZeneca): Könnten Sie noch ausführen, inwieweit divergente Definitionen der Krankenseinweisung? Könnten Sie darüber noch Näheres sagen?

Herr Dr. Köhler: Ich denke, die beiden Herren – sie saßen fast auf Ihren Plätzen – sind Ihnen bestens bekannt. Da Sie die leitlinienkonforme Therapie verfolgen, meine ich, sollten Sie das durchaus berücksichtigen, zumal Sie als internationales Unternehmen auch stark in England basierend arbeiten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Hörnig.

Herr Dr. Hörnig (AstraZeneca): In beiden Studien war eine Vielzahl von unterschiedlichen Ländern dabei. Die unterschiedlichen Versorgungssituationen in den Ländern noch gegeneinander zu vergleichen, wäre sicherlich schwierig, um eine schlüssige Argumentation bezüglich der moderaten und schweren Exazerbationen herzuleiten. Wie groß der Einfluss von UK auf die Raten an schweren oder moderaten Exazerbationen in den Studien ist, kann ich ad hoc nicht beantworten, aber ich würde ihn einmal als gering bezeichnen, da UK nur ein Teil dieser vielen Länder war.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Köhler, eine Nachfrage? – Keine Nachfrage. Sie nehmen es zur Kenntnis.

Herr Dr. Köhler: Die Antwort ist eindeutig, denke ich.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Gut. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe eine Frage zu einem Punkt, den Sie in Ihrer Stellungnahme aufgeführt haben. Es geht um die kardiovaskulären Ereignisse, die sogenannten MACE-Ereignisse. Sie beschreiben dort, dass auf Basis Ihrer Daten zu den beiden Studien Sie die kardiovaskuläre Sicherheit für Ihr Präparat ableiten. Zum einen gibt es sehr wenige Ereignisse. Ob man das mit diesen wenigen Ereignissen machen kann, sei erst einmal dahingestellt. Was mich interessiert und weswegen ich nachfrage, ist: Sie geben hier an, dass in den Studien unter Acridinium kein MACE-Ereignis gesehen wurde und unter der Vergleichstherapie vier Ereignisse gesehen worden. Mir ist die Methodik zur Feststellung dieser MACE-Ereignisse unklar. Sie ist in den Stellungnahmen und auch im Anhang zu den Stellungnahmen nicht beschrieben. Wenn man sich die Listen der unerwünschten Ereignisse anschaut – ich gehe einmal davon aus, dass Sie die Feststellung der MACE-Ereignisse auf Basis der erhobenen unerwünschten Ereignisse gemacht haben –, dann sieht man, dass diese Ereigniszahlen zu den Einzelereignissen innerhalb der Studien nicht passen. Zum Beispiel gibt es myokardiale Ischämien auch unter Acridinium. Könnten Sie beschreiben, wie genau die Methodik zur Feststellung der MACE-Ereignisse in den beiden Studien war und wie Sie zu den Analysen null versus vier gekommen sind?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer kann dazu antworten? – Herr Hörnig.

Herr Dr. Hörnig (AstraZeneca): Können wir die Antwort zurückstellen, dass wir kurz nachschauen, weil wir es jetzt nicht ad hoc parat haben?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Ich nehme an, so viel Zeit werden wir nicht mehr brauchen. Meine Bitte wäre, kurz nachzuschauen bzw. darüber nachzudenken. – Gibt es andere Fragen? – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich hätte eine Frage zur Exazerbationsrate. Sie haben da Daten nachgeliefert. Die sind in der Stellungnahme für mich nicht nachvollziehbar bzw. ich habe sie gar nicht gesehen. Könnte Sie die hier vielleicht kurz vorstellen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Trautner.

Herr Prof. Dr. Trautner (AstraZeneca): Ja, das kann ich gerne tun. Zunächst zum Hintergrund. Wir hatten die Exazerbationsraten in Modul 4 nicht dargestellt, weil im letzten vergleichbaren Verfahren das IQWiG gesagt hatte, dass es auf die Anzahl der Ereignisse und nicht auf die Raten abstellt. Wir haben das dann der Transparenz halber gerne noch nachgeliefert. Das Ergebnis ist eigentlich das gleiche, egal mit welcher Methode man vorgeht. Wir sehen in der Stufe III, in der wir aufgrund der in Modul 4 im Dossier dargestellten Analysen einen beträchtlichen Zusatznutzen gesehen hatten, statistisch signifikante Vorteile für Acridinium. Wenn wir beide Studien zusammenfassen, auch in den Einzelstudien, gehen die Ergebnisse jeweils in die gleiche Richtung. Also kann man sagen, die Ergebnisse bestätigen die übrigen Analysen, die die primären Analysen waren, was auch wieder für die Robustheit der Ergebnisse spricht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Nachfrage, Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Das hatte ich in Ihrer Stellungnahme nicht ganz verstanden. Es gilt also jetzt nur für GOLD III analog zu den Daten, die wir bereits haben, aber nicht zum Beispiel für GOLD II? Gold IV haben wir gar nicht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Trautner.

Herr Prof. Dr. Trautner (AstraZeneca): Wir hatten ein statistisch signifikantes Ergebnis in der IPD-Metaanalyse für alle Stufen zusammen festgestellt. Wenn wir moderat und schwer zusammenfassen, bekommen wir auch eine Risk Ratio von 0,5 mit einem signifikanten Konfidenzintervall. Das haben wir jetzt nicht so herausgestellt, weil das Wesentliche ist, dass wir uns auf die Stufe III konzentriert haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Sie haben jetzt auch für II einen statistisch signifikanten Unterschied bei der Exazerbationsrate?

Herr Prof. Dr. Trautner (AstraZeneca): Für beide Stufen zusammen, und für III ist das Ergebnis eindeutig.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Nur zur Erläuterung, damit das nicht falsch stehen bleibt. Das kann man sich auch anschauen. Die Daten sind für die Gesamtstudien eben heterogen, so wie das für die anderen Auswertungen auch ist. Deswegen ist eine Gesamtanalyse nicht sinnvoll. Sie sehen, wie Sie völlig richtig beschrieben haben, konsistente Ergebnisse zwischen den jetzt nachgelieferten Raten und den ursprünglich vorgelegten Daten, dass Sie einen Vorteil bezüglich der Stufe III sehen, aber in der Stufe II eben keinen Vorteil. Die Gesamtanalyse, wie gesagt, ist nicht sinnvoll, weil sie heterogen ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Stimmen Sie da zu, Herr Trautner?

Herr Prof. Dr. Trautner (AstraZeneca): Kann man so sehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Gut. – Herr Petschulies.

Herr Dr. Petschulies: Auch im Anschluss an die Frage zur Heterogenität der Ergebnisse. Das diskutiert auch die EMA im EPAR zur Fixkombination Acridinium/Formoterol. Die Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer. Können Sie auf die Hintergründe eingehen, was Ihre Begründung für die Heterogenität ist?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Trautner.

Herr Prof. Dr. Trautner (AstraZeneca): Wie es gerade schon gesagt worden ist, in Stufe III haben wir keine Heterogenität. Wir haben in den beiden Studien AUGMENT und ACLIFORM jeweils einen Effekt in der Richtung, die für Acridinium günstig ist, geringere Exazerbationshäufigkeit; wenn wir es zusammenfassen, ist es in der Metaanalyse statistisch signifikant. In Stufe II haben wir die schon erwähnte Heterogenität. Woran das genau liegt? Das können Zufallseffekte sein. Das wissen wir nicht so genau, ist aber aus unserer Sicht nicht erheblich, weil wir auch keinen Zusatznutzen für die Stufe II ableiten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für die Antwort. – Jetzt steht noch die Antwort auf die Frage von Herrn Kaiser aus. Hatten Sie Gelegenheit, nachzudenken, nachzuschauen, oder wie sieht es aus? – Frau Wilkens.

Frau Wilkens (AstraZeneca): Wir konnten die Frage in der Kürze der Zeit jetzt leider nicht klären. Wir wären gerne bereit, die Frage im Nachgang zu klären und Ihnen die Information zukommen zu lassen. Ich kann das hier momentan leider nicht machen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, nehmen wir so zur Kenntnis. Meine Bitte wäre nur, as soon as possible zu machen.

Frau Wilkens (AstraZeneca): Sehr gerne.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Gut. – Gibt es weitere Fragen, Bemerkungen? – Herrn Nell.

Herr Dr. Nell: Sie haben zwei Studien, ACLIFORM und AUGMENT, vorgelegt, die 24 Wochen umfassen. Meine Frage: Reichen 24-Wochen-Daten zur Beurteilung der Exazerbationen aus? Die EMA fordert in ihrer Guideline Daten für ein Jahr. Mich würde auch noch Folgendes interessieren. Die AUGMENT-Studie hat eine Verlängerung, die LAC-MD-36, die dann 52 Wochen lief. Die Daten sind nicht verwertbar. Weswegen waren die Abbruchraten bei der Verlängerung so hoch?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Trautner.

Herr Prof. Dr. Trautner (AstraZeneca): Die Verlängerungsstudie war freiwillig. Es war also nicht so, dass man eine besondere Begründung abgeben musste, warum man nicht mehr teilnehmen wollte. Es hat einfach nur ein Teil der Personen teilgenommen. Wir haben damit vermutlich einen Selektionsbias, den wir nicht im Einzelnen nachvollziehen können. Deswegen stimmen wir mit dem IQWiG darin überein, dass die Daten vermutlich verzerrt sind und es nicht sinnvoll ist, sie weiter zu verwenden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Her Nell, ausreichend beantwortet?

Herr Dr. Nell: Ich hatte noch die Frage 24 Wochen versus 52 Wochen gestellt, wie es die EMA-Guideline vorschlägt.

Herr Prof. Dr. Trautner (AstraZeneca): Insgesamt gilt die Vorgabe, dass 24 Wochen für COPD-Studien ausreichend sind. Für die Exazerbationsraten – ich spreche jetzt von den Raten –, die wir nicht primär ausgewertet haben, gibt es eine Empfehlung, das länger zu machen. Wir haben jedoch primär an Zahlen analysiert. Das ist aus unserer Sicht auch in 24 Wochen ausreichend darstellbar.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Nell, Sie akzeptieren die Antwort?

Herr Dr. Nell: Ich nehme sie zur Kenntnis.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Sie nehmen Sie zur Kenntnis. Gut. – Herr Rasch, direkt dazu.

Herr Dr. Rasch (vfa): Vielleicht kurz zum Hintergrund. In so ziemlich allen bislang abgeschlossenen COPD-Verfahren hatte der G-BA 24-Wochen-Daten in den Beschlüssen akzeptiert. Insofern verstehen wir seitens des vfa die Frage nicht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das verstehe wiederum ich jetzt nicht. Die Frage ist auf jeden Fall erlaubt.

(Heiterkeit)

Wenn sie so beantwortet ist, ist sie beantwortet. Herr Nell hat sie zur Kenntnis genommen, es steht im Protokoll. Okay, gut. – Herr Köhler, Sie hatten eine Frage.

Herr Dr. Köhler: Da das Patienten Inhalieren, habe ich die Frage: Inwieweit spielen die unterschiedlichen Devices – ich erinnere nur an die Problematik der Substitutionsausschlussliste – für die Applikation, das heißt in diesem Fall die Inhalation, der geprüften bzw. verglichenen Wirkstoffe eine Rolle? Haben Sie dazu Untersuchungen durchgeführt, und können Sie da Zahlen vorlegen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Hörnig.

Herr Dr. Hörnig (AstraZeneca): Kurz zu unseren Studien. Da war das Device jeweils immer das gleiche, Formoterol im Genuair-Device und auch in der Kombination bei Acilidinium, sodass die Daten sehr gut vergleichbar sind. In der Realität gibt es, schätze ich, 20 Devices, einen Device-Dschungel. Die am häufigsten verwendeten Devices müsste ich abschätzen, dazu habe ich keine fundierten Daten. Aber sicherlich sind die Pulverinhalatoren in Deutschland diejenigen, die am häufigsten verwendet werden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Eine Nachfrage dazu, Herr Köhler? – Die Antwort war eindeutig. Für die Studien selbst habe ich es verstanden, die gleichen bzw. dieselben. – Gut. Weitere Nachfragen, Bemerkungen? – Ich sehe, das ist nicht der Fall. Frau Wilkens, dann richte ich mein Wort an sie. Sie kennen das Verfahren hier. Der pU hat ganz am Ende die Gelegenheit, wenn er möchte, ein abschließendes Wort an die Teilnehmer zu richten. Sie hätten die Gelegenheit.

Frau Wilkens (AstraZeneca): Vielen Dank. – Eine kurze Zusammenfassung. Acilidinium zeigt bisher mit den Daten im Nutzendossier eine deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens, sodass aus unserer Sicht für Patienten mit COPD Schweregrad III mit weniger als zwei Exazerbationen pro Jahr ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Formoterol besteht. Ich möchte unterstreichen, dass aus unserer Sicht Exazerbationen sowohl in moderater Form als auch in der gemeinsamen Auswertung moderater und schwerer Exazer-

bationen in die Endpunktkategorie „schwerwiegendes, schweres Symptom oder Folgekomplikationen“ einzuordnen sind. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schön Dank, Frau Wilkens. – Damit können wir die Anhörung schließen. Ich bedanke mich dafür, dass Sie da waren. Meine Bitte wäre, es steht noch die Antwort auf die Frage von Herrn Kaiser im Raum, diese Antwort, wenn es geht, so schnell wie möglich nachzuliefern.

(Frau Wilkens: Ja!)

Damit schließe ich die Anhörung. Ich wünsche Ihnen einen guten Heimweg und bedanke mich dafür, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 10:35 Uhr