

# **Wissenschaftliche Bewertung therapeutischer Interventionen bei Kindern von 2 bis 5 Jahren mit bronchialer Obstruktion**

## **Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht**

Auftrag V06-02B  
Version 1.0  
Stand: 09.03.2009

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Wissenschaftliche Bewertung therapeutischer Interventionen bei Kindern von 2 bis 5 Jahren mit bronchialer Obstruktion

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

25.07.2006

**Interne Auftragsnummer:**

V06-02B

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1</b>	<b>Dokumentation des Stellungnahmeprozesses ..... 1</b>
<b>2</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen..... 2</b>
<b>3</b>	<b>Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden ..... 3</b>
<b>3.1</b>	<b>Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen ..... 3</b>
<b>3.2</b>	<b>Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externen Sachverständige, externen Reviewer)..... 5</b>
<b>4</b>	<b>Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll..... 8</b>
<b>4.1</b>	<b>Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung ..... 8</b>
<b>4.2</b>	<b>Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung ..... 9</b>
<b>4.3</b>	<b>Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung..... 10</b>
<b>Anhang:</b>	<b>Dokumentation der Stellungnahmen..... 31</b>

## **1    Dokumentation des Stellungnahmeprozesses**

Am 01.07.2008 wurde der Vorbericht in der Version Nr. 1.0 vom 17.06.2008 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 29.07.2008 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 5 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 28.10.2008 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Kapitel 4.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) veröffentlicht.

## **2    Würdigung der Stellungnahmen**

Die einzelnen Stellungnahmen wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente wurden im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts gewürdigt. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zur allgemeinen Institutsmethodik, zur Aufgabe des Instituts, zu rechtlichen Vorgaben für das Institut etc., angesprochen. Auf diese letztgenannten Punkte wurde im Rahmen der projektspezifischen Würdigung der Stellungnahmen nicht weiter eingegangen.

Der Abschlussbericht wurde unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) veröffentlicht.

### 3 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

#### 3.1 Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation / Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Deutscher Allergie- und Asthmabund e. V.	Voigtmann, Ingrid	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V. / Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V.	Rietschel, Ernst, Dr. med.	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Hansen, Gesine, Prof. Dr. med.	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein
	Forster, Johannes, Prof. Dr.	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Schuster, Antje, Prof. Dr. med.	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	Banik, Norbert, Dr.-Ing. Dr. rer. medic.	ja	ja	nein	nein	ja	ja	ja	nein
	Lützelberger, Uwe	ja	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein
	Trautmann, Marion, Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja	ja	nein

<b>Organisation / Institution / Firma</b>	<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>	<b>Frage 8</b>
MSD Sharp & Dohme GmbH	Lang, Thomas, Dr. med.	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
	Krobot, Karl J., Dr. Dr.	ja	nein	ja	nein	nein	ja	nein	nein
	Zeiner, Eberhard, Dr. med.	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
	Hens, Claudia	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
	Scheuringer, Monika, Dr. hum. biol.	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Heinen-Kammerer, Tatjana, Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Wahler, Steffen, Dr. med.	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein
	Thole, Henning	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja



**3.2 Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige, externe Reviewer)**

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>	<b>Frage 8</b>
Gerken, Martin	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Lelgemann, Monika	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Wille, Hans, Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 8 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma<sup>1</sup> abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut<sup>2</sup> finanziell profitieren könnte?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt<sup>3</sup> beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 3:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen – oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?<sup>4</sup>

*Frage 4:* Haben Sie und/oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie und / oder die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind, innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

---

<sup>1</sup> Mit solchen „Personen, Institutionen oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z. B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

<sup>2</sup> Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und / oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

<sup>3</sup> „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z. B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

<sup>4</sup> Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 7:* Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 8:* Gibt es andere bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?

#### 4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

##### 4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma
Banik, Norbert, Dr.	GlaxoSmithKline
Eikermann, Michaela, Dr. med.	IQWiG
Forster, Johannes, Prof. Dr. med.	Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. / Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V.
Gerken, Martin	HTA-Zentrum Bremen
Grouven, Ulrich, PD Dr. rer. biol. hum.	IQWiG
Hasenbein, Uwe, Dr. P.H.	IQWiG
Hens, Claudia	MSD Sharp & Dohme GmbH
Hoffmann, Wiebke	IQWiG
Lang, Thomas, Dr. med.	MSD Sharp & Dohme GmbH
Lelgemann, Monika	HTA-Zentrum Bremen
Lützelberger, Uwe	GlaxoSmithKline
Pittler, Max H., Dr. med.	IQWiG
Rüther, Alric, Dr. med.	IQWiG
Rörtgen, Thilo	Sitzungsdokumentarischer Dienst, Landtag NRW
Sawicki, Peter T., Prof. Dr. med.	IQWiG
Scheuringer, Monika, Dr.	MSD Sharp & Dohme GmbH
Schuster, Antje, Prof. Dr. med.	Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. / Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V.
Trautmann, Marion, Dr. med.	GlaxoSmithKline
Voigtmann, Ingrid	Deutscher Allergie- und Asthmabund e. V.
Wille, Hans, Dr. med.	Institut für Klinische Pharmakologie, Universität Bremen

#### **4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung**

	Begrüßung und Einleitung
<b>TOP 1</b>	Relevanz der Montelukast-Studie Robertson 2007
<b>TOP 2</b>	Längenwachstum unter Fluticason
<b>TOP 3</b>	Effekte von Schulungsmaßnahmen
<b>TOP 4</b>	Verschiedenes

### 4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

- Datum: 28.10.2008, 12:00 bis 13:03 Uhr
- Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),  
Dillenburger Straße 27, 51105 Köln
- Moderation: Prof. Dr. Peter T. Sawicki

**Moderator Peter T. Sawicki:** Guten Tag, meine Damen und Herren! Mein Name ist Peter Sawicki. Ja dann würde ich Sie ganz gern begrüßen zu der Erörterung der Stellungnahmen zum Vorbericht V06-02B „Wissenschaftliche Bewertung medikamentöser und nichtmedikamentöser Interventionen bei Kindern mit bronchialer Obstruktion im Alter von 2 bis 5 Jahren“.

Für diejenigen, die die Abläufe noch nicht ganz genau kennen, ein paar Hinweise vorweg: Wir werden anschließend ein Wortprotokoll erstellen. Deswegen wird diese Veranstaltung elektronisch, aber auch manuell aufgezeichnet. Herr Rörtgen stenografiert alles mit. Eigene Aufzeichnungen sind nicht zugelassen. Wenn Sie damit nicht einverstanden sind, können Sie an der Erörterung nicht teilnehmen. So sind die Spielregeln.

Wie immer werden wir alle Stellungnahmen, die uns eingegangen sind, publizieren. Das heißt, die Meinung der jeweiligen Stellungnehmenden wird öffentlich. Das geht mit in die Bewertung ein und wird auch dem Gemeinsamen Bundesausschuss mitgeteilt. Insofern geht von dem, was Sie bereits geschrieben haben, nichts unter. Ich sage das deswegen, weil die Zeit, in der wir hier miteinander diskutieren können, begrenzt ist. Das heißt, Sie brauchen die Sachen, die Sie schon geschrieben haben, nicht zu sagen. Das ist nicht erforderlich. Das wird nicht untergehen. Es wird alles publiziert werden und dem Entscheidungsgremium auch mitgeteilt.

Wir haben zwei Stunden für diese Diskussion angesetzt. Ich nehme an, das wird ausreichen. Und im Anschluss – hoffe ich – ist noch eine kleine Stärkung für Sie vorbereitet, damit Sie sich gut auf den Heimweg machen können.

Gibt es zum Ablauf Fragen? - Das ist nicht der Fall.

Dann kann ich die Begrüßung damit abschließen.

Ich rufe den

### **Tagesordnungspunkt 1: Relevanz der Montelukast-Studie Robertson 2007**

auf. Da geht es um die Robertson-Studie 2007. Dazu haben meine Kollegen Fragen. Bitte schön Herr Hasenbein.

Ich bitte Sie, jedes Mal, bevor Sie sprechen, Ihren Namen zu nennen, damit hinterher die Namen nicht untergehen. Sagen Sie doch bitte Ihren Namen – nur den Nachnamen – das reicht.

**Uwe Hasenbein:** Die erste Frage richtet sich an MSD. In Ihrer Stellungnahme haben Sie angeregt, die Studie Robertson 2007 vollumfänglich in den Bericht aufzunehmen. Die Studie untersucht den Effekt von Montelukast bei Kindern mit intermittierendem Asthma. Die Altersspanne der eingeschlossenen Patienten in dieser Studie liegt zwischen 2 und 14 Jahren. Die Studie wurde aus dem Ergebnisteil und dem Fazit des Vorberichts ausgeschlossen, weil eine Prüfung der Einhaltung des Altersintervalls wie im Berichtsplan vorgesehen – 80 % zwischen dem 2. und dem vollendeten 5. Lebensjahr – aufgrund fehlender Information nicht möglich ist. MSD hat daraufhin dem IQWiG in einer Stellungnahme eine Subgruppenanalyse für Kinder zwischen 2 und unter 6 Jahren zukommen lassen. Auch hier ist es nicht möglich, zu prüfen, wie hoch der Anteil der Kinder im Alter zwischen dem Beginn des 3. und dem vollendeten 5. Lebensjahr ist. Deshalb meine Frage an Sie: Können Sie uns analog der Studie Knorr 2001, die Sie uns in der gleichen Stellungnahme zugesandt haben, zu den Endpunkten des Berichts relevante Daten vorlegen unter Beachtung des relevanten Altersanteils?

**Thomas Lang:** Vielleicht noch eine Anmerkung vorweg: Wir beantragen nochmals, alle drei Studien zu erörtern – Bisgaard, Knorr und Robertson – wie wir das auch schon in unserer Stellungnahme dargelegt haben. Bevor Frau Scheuringer auf Ihre Frage eingehen wird.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ich nehme an, dass wir zu den anderen Studien keine Fragen haben, dass das klar war, was Sie hierzu geschrieben haben.

**Thomas Lang:** Heißt das, dass diese beiden Studien in das Fazit mit aufgenommen werden?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das heißt es nicht. Das heißt aber auch nicht, dass sie nicht aufgenommen werden. Wir erörtern jetzt die Stellungnahmen.

**Thomas Lang:** Dann habe ich trotzdem noch eine Frage dazu. Ich glaube es war ein Telefonat zwischen Herrn Krobot und Ihnen, Herr Hasenbein, wo Sie anmerkten, dass wir alle drei Studien erörtern können und erörtert werden, Bisgaard, Knorr und Robertson.

**Uwe Hasenbein:** Ich habe gesagt, dass wir prüfen, ob wir diese von Herrn Krobot (MSD) angesprochenen Studien erörtern, und dass ich überlege, diesen Punkt auf die Tagesordnung zu setzen.

**Thomas Lang:** Das ist deshalb für uns wichtig und relevant, weil die Bisgaard-Studie ja schließlich Grundlage der Zulassung war. Letztendlich sind zulassungsrelevante Daten und die daraus resultierenden Indikationen und Anwendungsgebiete unmittelbar miteinander verbunden. Aber das nur zur Vorbemerkung.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Sie haben das ja in Ihrer Stellungnahme ausgeführt. Das ist nicht verloren. Das wird dargestellt, berücksichtigt und an den Auftraggeber weitergegeben. Das heißt, ob wir das hier erörtern oder nicht, sei Ihnen überlassen. Sie können gerne, wenn Sie in der schriftlichen Stellungnahme noch etwas vergessen haben, das noch ergänzen. Dann wird das im Protokoll berücksichtigt und uns zur Information gegeben. Aber es ist nicht erforderlich, das zu wiederholen, was Sie schon geschrieben haben – das ist nicht erforderlich.

**Thomas Lang:** Das ist insofern eine Klärung der Situation, als dass ich unterstreichen wollte, dass die besonders zulassungsrelevanten Studien Bisgaard und Knorr für uns in diesem Zusammenhang sehr, sehr relevant sind, nachdem die Diskussion besteht, ob die innerhalb oder außerhalb der Zulassung durchgeführt wurden und Zulassungsdaten in ihrer Gesamtheit, wenn die eingereicht werden, die spätere Indikation mit bestimmen. Also besteht ein direkter Zusammenhang. Das war mir in dem Kontext wichtig.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Vielleicht können wir es so machen, dass Sie zunächst die Frage beantworten, ob Sie uns die relevanten Daten bezüglich der Kinder dieser Untergruppe in dem relevanten Alter mitteilen können. Wenn Sie dann noch ergänzend mündlich zu Ihrer schriftlichen Stellungnahme ausführen möchten, können Sie das gerne tun.

**Thomas Lang:** Dann gebe ich jetzt an Frau Scheuringer.

**Monika Scheuringer:** Wir haben Ihnen die Subgruppenanalyse, die im Studiendesign geplant war, nachgereicht. Wie Sie gesehen haben, ist die Homogenität der Wirksamkeit bei Kindern zwischen dem 2. und 6. Geburtstag und vom 6. bis 15. Geburtstag in dieser Subgruppenanalyse nachgewiesen. Diese Einteilung der Altersgruppen der Kinder und Jugendlichen, wie sie bei Robertson angewandt wurde, entspricht dem Schema, wie es die europäische Arzneimittelzulassungsbehörde einfordert. Das bedeutet auch, dass hier eigentlich eine unterschiedliche Wirksamkeit bei Kindern zwischen dem 2. und 5. Geburtstag und 5. und 6. Geburtstag nicht zu erwarten ist. Hier stellt sich für uns die Frage, warum die Evidenz, die bei uns durch drei Studien gegeben ist und die bei den anderen zwei Studien sogar für jedes Lebensjahr nachgewiesen wird, dass die Effekte konsistent sind, warum das IQWiG jetzt davon ausgeht, dass die evidenzbasierend auf Daten vom 2. bis 6. Geburtstag nicht als Evidenz für Kinder zwischen dem 2. und 5. Geburtstag genügt. Warum reicht dies nicht aus? Da geht es eigentlich für uns um die Frage nach der Anwendbarkeit einer Einteilung, die von der europäischen Zulassungsbehörde auch so empfohlen wird. Warum ist das jetzt hier für diesen Auftrag nicht anwendbar?



**Moderator Peter T. Sawicki:** Das können wir jetzt nicht erörtern, weil wir jetzt den Vorbericht erörtern. Ihre Frage bezieht sich auf den Berichtsplan, das heißt auf die Planung der Studie. Das haben wir bereits abgeschlossen. Da können wir nicht erneut in die Diskussion einsteigen. Sonst befinden wir uns ja in einer Endlosschleife. Das geht nicht.

**Monika Scheuringer:** Ich habe eine Anmerkung dazu: Beim Berichtsplan war das ja unklar. Erst auf Nachfragen von Herrn Krobot (MSD) ist dann fixiert worden, dass es um einen Altersbereich 2. bis 5. Geburtstag geht. Das heißt, es war uns gar nicht möglich, auf diesen Umstand hinzuweisen, weil es ja erst nach der Berücksichtigung der Stellungnahmen so definiert worden ist. Dieses Issue liegt jetzt auf dem Tisch.

**Monika Lelgemann:** Wir haben nach wie vor Interesse an dieser Subgruppenanalyse zu der Robertson-Studie. Zu der Einteilung: Uns ist die EMEA-Guideline bekannt, die diese Alterseinteilung zwischen 6 und älter als 6 Jahren vornimmt. Es gibt aber auch eine Guideline, ein bisschen älter, die sich speziell mit Studien bei Asthma beschäftigt. Die macht eine andere Einteilung. Die macht die Einteilung entsprechend der Anfrage des G-BA, die an uns gestellt worden ist, nämlich 5 Jahre und älter als 5 Jahre. Wenn man in die andere Literatur und in Leitlinienstudien guckt, stellt man fest: Es gibt sehr unterschiedliche Einschätzungen, an welcher Stelle die richtige Trennung zu ziehen ist. Es gibt eben auch die beiden sich widersprechenden EMEA-Guidelines.

Der andere Punkt ist, dass das einfach die Frage war, die der G-BA an uns gestellt hat. Sie haben insofern recht. Wir haben ja explizit noch einmal nachgefragt, ob es wirklich nur um diese Altersgruppe geht. Die Antwort war, es geht wirklich nur um diese Altersgruppe. Deswegen noch einmal unsere Frage an Sie: Könnten Sie uns aus der Robertson-Studie Daten für diese Altersgruppe von Kindern analog, wie Sie uns das für die Knorr-Studie eingereicht haben, einreichen?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Eine ergänzende Frage: Falls nein, warum nicht?

**Monika Scheuringer:** Zuerst möchte ich wissen: Welche zwei widersprechenden Guidelines von der EMEA gibt es?

**Monika Lelgemann:** Es gibt eine Guideline, die sich auf Studien bei Kindern bezieht, und es gibt eine, die sich auf Studien zum Thema Asthma bezieht. Die zum Thema Asthma, wo man jetzt auch sagen würde, die interessiert uns besonders, macht eine andere Alterseinteilung als die zum Thema Studien bei Kindern. Ich gebe allerdings zu, dass die Asthma-EMEA-Guideline ein wenig älter ist. Aber dennoch ist das die, die für dieses Thema aktuell ist, und da wird genau diese Einteilung, wie sie auch in unserem Bericht vorgenommen worden ist, so vorgenommen, was wir ein bisschen als einen Hinweis darauf deuten, dass es nicht nur eine Frage ist, die dadurch zustande kommt, dass es eine spezielle Frage des G-BA bezüglich des DMP-Einschlusses ist, sondern auch eine Frage ist, wo die richtige Alterstrennung zu ziehen

ist. Man muss ja sagen: Ihre Studie von Bisgaard zu Montelukast passt ja von den Altersbeträgen her genau auf die Frage, die wir haben.

**Claudia Hens:** Entscheidend ist doch im Endeffekt, ob es eine Kontamination gibt in dem Moment, wenn ein Alter eingeschlossen ist, das nach mehr oder weniger wissenschaftlichen Erkenntnissen – eher weniger wissenschaftlichen Erkenntnissen – diese Altersgruppe beinhaltet, also ob es den Grundeinfluss, wenn ein paar 6-Jährige in einer Studie sind, das Ergebnis grundsätzlich verändert. Diese Frage ist eigentlich beantwortet, dass das nicht der Fall ist.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Die haben wir nicht beantwortet, und die können Sie nicht für uns beantworten.

**Hans Wille:** Genau diese Frage habe ich: Durch welche Daten ist diese Frage beantwortet?

**Claudia Hens:** In anderen Studien haben wir das ja für die Altersgruppe zeigen können. Es ist ja nicht sehr wahrscheinlich, dass es sich in einer Studie anders darstellt, als es in anderen Studien schon gezeigt worden ist. In Bisgaard konnte ja diese Kontamination ausgeschlossen werden.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wenn Sie das nicht wollen, können Sie ja sagen, dass Sie es nicht machen. Das ist Ihnen freigestellt, wenn Sie das nicht möchten. Wir haben eine klare Fragestellung vom Gemeinsamen Bundesausschuss. Wir haben einen Berichtsplan. Wir möchten die Kinder in diesem Alter einschließen und bitten Sie, uns die Studiendaten so zur Verfügung zu stellen, dass wir sie hier verwenden können. Es wäre doch besser, ohne auf eine Prüfung der Übertragbarkeit im höheren Alter eingehen zu müssen, wenn wir genau dieses Alter hätten. Da Ihnen die Daten vorliegen, könnte es ja möglich sein. Wenn Sie das aus anderen Gründen nicht möchten, dann tun Sie es halt nicht.

**Thomas Lang:** Ich kann nur darauf hinweisen, was auch in unserer Stellungnahme zum Ausdruck gebracht wurde, dass wir eine Subgruppenanalyse hinsichtlich des 6. Geburtstag vorliegen haben, die a priori geplant und auch Bestandteil des Studienprotokolls war.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wie ist denn Ihre konkrete Antwort auf die Frage von Herrn Hasenbein?

**Monika Scheuringer:** Da die Ergebnisse nicht fazitrelevant werden, wie es auch in dem Schreiben von Herrn Hasenbein genannt worden ist, sehen wir keinen Bedarf, etwas nachzureichen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Also nein.

**Monika Scheuringer:** Nein.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das ist eine eindeutige, klare Antwort. Gibt es weitere Wortmeldungen zum Tagesordnungspunkt 1?

**Thomas Lang:** Ich möchte nur noch einmal darauf hinweisen, was ich eingangs gesagt habe, dass eben insbesondere die beiden anderen Studien und ganz besonders die Bisgaard-Studie Bestandteile der Zulassungsdokumentation waren und letztlich auch dazu geführt haben, dass die Indikation entsprechend ausgesprochen wurde, dass eine große Anzahl von kleinen Patienten, über 1400 zusammengerechnet, in diesen drei Studien mit eingeschlossen wurden. Es wurden wichtige Daten generiert, die letztendlich auch zulassungsrelevant waren. Aus diesen Gründen sind wir nach wie vor der Ansicht, dass insbesondere die beiden Studien Bisgaard und Knorr fazitrelevant sein sollten.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Gut. Gibt es in Ergänzung Ihrer Stellungnahme noch etwas, was Sie gerne ausführen möchten?

**Thomas Lang:** Darüber hinaus nicht.

**Norbert Banik:** Ich möchte nach den methodischen Gründen fragen, die auch auf andere Studien einen Einfluss haben. Sie haben ja diese drei Studienkategorien definiert – das ist ja wahrscheinlich jeden hier gut bekannt: A, B und C. Diese unterscheiden sich dahingehend, ob es sicher ist, dass das Kriterium 80 % im Altersbereich erfüllt ist, ob es über die Verteilungsannahme geschlossen werden kann oder ob es trotz dieser Möglichkeiten nicht sicher ist (Kategorie C). Jetzt sehe ich in der Originalpublikation dieser Studie, dass sich da über beide Gruppen hinweg ein Prozentsatz von 79,4 % nachweislich im Intervall befindet. Für mich ergibt sich jetzt die Frage, ob die Abwägung zwischen einem über der Verteilungsannahme geschlossenen, möglichen Anteil von 80 % gegenüber einem sicheren Anteil von 79,4 % wirklich ein Vorteil ist, sodass eine Abstufung in Kategorie C gerechtfertigt ist, oder ob das nicht damit wenigstens Kategorie B ist?

**Monika Lelgemann:** Von welcher Studie sprechen Sie?

**Norbert Banik:** Ich spreche von der hier diskutierten Studie Robertson 2007.

**Monika Lelgemann:** Sie beziehen sich auf die Angaben in Tabelle 1. Ist das richtig?

**Norbert Banik:** Ja.

**Monika Lelgemann:** Das ist insofern ein Missverständnis, als es hier um die Altersklassifikation geht. Hier geht es nicht bis zum vollendeten 5. Lebensjahr, sondern bis zum 6. Lebensjahr, also 5,99. Darauf beziehen sich diese 79,4 %.

**Norbert Banik:** Das ist keine richtige Altersangabe in der Publikation.

**Monika Lelgemann:** Das ist immer das Problem: Was ist vollendetes 5. Lebensjahr bzw. 5,9 Periode, wenn Sie so wollen? Darauf bezieht sich das hier.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Weitere Wortmeldungen zum Tagesordnungspunkt 1?

**Monika Scheuringer:** Könnten Sie uns die Quellen nachreichen bezüglich der widersprüchlichen Alterskategorisierung von der EMEA? Das wäre sehr hilfreich.

**Monika Lelgemann:** Ja, klar.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Dann kommen wir zum

## **Tagesordnungspunkt 2: Längenwachstum unter Fluticason**

Welchen Erörterungsbedarf haben wir dazu? Herr Hasenbein.

**Uwe Hasenbein:** Ich würde gerne eine Frage stellen an die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie und die Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin. In Ihrer gemeinsamen Stellungnahme ist zu lesen - ich zitiere:

„Die unter Fluticasontherapie beobachtete Minderung des Längenwachstums tritt bekanntermaßen nur in den ersten sechs Monaten der Therapie auf, geht aber nicht mit einer Reduktion der Endlänge einher.“

Dem IQWiG sind keine entsprechenden Studien, die den Ein- und Ausschlusskriterien des Berichts V06-02B entsprechen, bekannt, die diesen Nachweis führen. Deshalb meine Frage an Sie: Können Sie uns Studien nennen, in denen nachgewiesen ist, dass die Therapie unter Fluticason nur in den ersten sechs Monaten zu einer Längenwachstumsänderung führt?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das muss auch nicht jetzt sein. Wenn das jetzt nicht möglich ist, können Sie uns die Studien gerne nachreichen.

**Antje Schuster:** Die 6 Studien, die das Sechs-Monats-Intervall stützen, kann ich aus der Hand nicht nennen. Was wir aber in der auch von Ihnen zitierten Guilbert-Studie sehen, ist, dass die Minderung der Wachstumsgeschwindigkeit in einem zeitlich begrenzten Raum auftrat. Das waren die ersten zwölf Monate, und danach war die Wachstumsgeschwindigkeit in der Behandlungs- und Placebogruppe gleich. Die ersten sechs Monate kann ich jetzt mit dieser Studie also nicht stützen, aber ein zeitlich beschränktes Intervall einer Gesamtbehandlungszeit. Es gibt auch eine Studie, die ich leider auch nicht aus der Hand zitieren kann, die eine gleiche Endlänge bei mit Kortikosteroid und nicht mit Kortikosteroid behandelten Asthmatikern aufweist. Das könnten wir nachreichen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das wäre sehr nett.

**Johannes Forster:** Den Punkt, den Sie anfragen, ob in einer Kohorte von der frühen Kindheit bis zur Endlänge untersucht worden ist, werden wir nicht erfüllen können. Die angesprochene Studie vergleicht das mit den Geschwistern. Die Studie mit der erweiterten Endlänge können wir problemlos bringen, um zu zeigen, dass da am Ende kein Unterschied an diesen zwei Zielgrößen ist, die ja im frühen Alter schon bekannt sind.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das wäre sehr nett, wenn Sie uns nach dieser Erörterung eine Antwort zukommen lassen könnten. Vielen Dank. Weitere Fragen zu diesem Punkt?

**Monika Lelgemann:** Wir haben uns natürlich alle Studien, die Sie uns genannt haben, angeguckt und daraufhin noch einmal überprüft. Es scheint so zu sein, dass der Effekt am Anfang eintritt. Wir können natürlich nicht sagen, ob bei diesen Kindern, die wir jetzt hier

beschreiben, Guilbert -Studie nach zwei Jahren - nach drei Jahren sind es noch 0,7 cm Unterschied... Was mit denen mit 15 oder 20 ist, wissen wir natürlich auch nicht. Es scheint so zu sein, dass am Anfang die Verzögerung stärker ist. Es müsste ja dann, um das in der Endlänge aufzuholen, eine Vergrößerung der Wachstumsgeschwindigkeit geben, um bei gleicher Endlänge zu landen. Das wissen wir einfach nicht. Es ist nur so, dass aus den anderen Studien, die es gibt, entweder Kohortenstudien oder ... Es gibt ja eine weitere Studie, die CAMP-Studie mit Budesonid, die im Prinzip ein ganz ähnliches Ergebnis zeigt, nämlich auch 1 cm über einen Zeitraum von vier Jahren Unterschied. Insofern ist dieser 1 cm, den wir da beschreiben und der in der Guilbert-Studie gefunden ist, ziemlich in Übereinstimmung mit der übrigen Literatur zu dem Thema. Man muss natürlich immer gut gucken, gegen welche Kontrollgruppe man vergleicht. Wenn die Kontrollgruppe nicht ausreichend behandelt ist, dann habe ich halt keinen Unterschied, weil die deswegen schlechter wachsen, weil sie ein schlecht behandeltes Asthma haben und das dann sozusagen die Wachstumsverzögerung durch das ICS ausgleicht.

**Marion Trautmann:** Wir haben in unserer Stellungnahme eine Studie zitiert von Anthracopoulos 2007, in der Kinder mit inhalativen Kortikoiden behandelt worden sind, und zwar entweder Budesonid oder Fluticason. Hier hat man in den ersten zwölf Monaten auch eine reduzierte Wachstumsgeschwindigkeit festgestellt, die aber bei den Folgebesuchen, also maximal drei Jahre Beobachtungsdauer, sich wieder normalisiert bzw. sogar erhöht hat gegenüber dem ersten Wert, sodass diese Daten dafür sprechen, dass die Reduktion des Längenwachstums nicht über einen größeren Zeitraum bleibt.

In der Übersicht von Pedersen, die 2006 erschienen ist, sind ja sechs Studien auch zusammengefasst worden, die den Einfluss einer Kortikoidtherapie auf die Endlänge untersucht haben. Es wurde da zwar auch dargestellt, wie schwierig es ist, das methodisch darzustellen, also dass man da die Wachstumsgeschwindigkeit vergleichen muss mit nicht-asthmatischen Patienten / Geschwistern, um dann auf eine Endlänge zu kommen, die man vorausberechnen kann. Aber auch hier kommt Pedersen zu dem Schluss bei dem Review dieser sechs Studien, dass eine Reduktion des Endwachstums oder eine verminderte Endgröße unter der Therapie nicht zu erwarten ist.

**Hans Wille:** Man muss einfach festhalten: Was mit der Endlänge wird, das wissen wir einfach nicht. Das ist unbekannt.

Die erste Studie, die Sie genannt haben, ist eine nichtkontrollierte Studie. Es ist einfach von dem Evidenzgrad und dem, was man damit beweisen kann, nachrangig. Die Studie, die Frau Lelgemann zitiert hat, war eine randomisierte Studie, die mit vielen Patienten, mehr als 1000 Kinder, durchgeführt wurde. Da ist es einfach so, dass während der vier Jahre die Körpergröße um 1 cm zurückgeblieben ist. Was immer danach passiert ist – das weiß man nicht.

Pedersen hat ja im Grunde auch diese Studie diskutiert und kommt letztendlich zu der Aussage, dass halt für diese Zeit, wo die therapiert werden, ein Längenwachstumsminus von etwa 1 cm ist, genau wie es in der Studie aus dem Bericht zu finden war. Insofern sehe ich eigentlich durch die Studien, die Sie genannt haben, keine andere Einschätzung von unserer Seite, wie wir sie dargestellt haben.

**Norbert Banik:** Eine kurze Bemerkung zu dem Einwand von Herrn Wille: Das stimmt nicht. Nicht in der Zeit, in der sie therapiert werden, sondern in der Zeit, in der sie beobachtet werden, gibt es dieses Zurückbleiben des Längenwachstums. Über die Therapie sagen diese Studien, die die Endkörpergröße betrachten, nichts aus, sondern sie sagen nur etwas aus über die Therapiedauer. Aber die Therapie endet ja nicht mit dem 5. Lebensjahr für unsere Betrachtung hier. Insofern ist das nicht ganz zutreffend, was Sie gesagt haben.

**Hans Wille:** Ich verstehe es nicht ganz.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Die Beobachtungsdauer ist nicht gleich der Therapiedauer, meint Herr Banik.

**Hans Wille:** Das habe ich schon verstanden. Diese CAMP-Studie hat halt über diese vier Jahre beobachtet und behandelt. Da ist es halt mit dem 1 cm so gewesen. Vielleicht ist das aber auch kein Widerspruch.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das ließe sich ja klären, ob die Beobachtungszeit gleich oder ungleich der Behandlungszeit war.

**Monika Lelgemann:** Eine kleine Ergänzung: Was aus unserer Sicht letztlich offenbleiben muss, ist, welchen Einfluss das Alter zu dem hat, wann mit der Therapie begonnen wurde. Es ist sicher so, dass unterschiedliche Altersstrata unterschiedlich empfindlich sind für die Wirkung hinsichtlich einer Wachstumsverzögerung, wobei wir eben nur das beschreiben können, was wir aus der Guilbert-Studie wissen.

**Marion Trautmann:** Aber auch in der Guilbert-Studie war es so, dass die Reduktion des Wachstums, die am Anfang etwa 1 cm im Jahr war, auf 0,7 cm reduziert war, was darauf hindeutet, dass dieser Effekt ein vorübergehender Effekt sein kann.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Keine weiteren Wortmeldungen liegen zum Tagesordnungspunkt 2 vor?

Dann gehen wir weiter.

Ich rufe auf:

### **Tagesordnungspunkt 3: Effekte von Schulungsmaßnahmen**

**Uwe Hasenbein:** Meine Frage geht wieder an die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie und an die Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin. In Ihrer gemeinsamen Stellungnahme verweisen Sie auf eine Studie zu Schulungen bei Kleinkindern im Rahmen der integrierten Versorgung in Bayern. Als Quelle dieser Studie wurde ein narratives Review von Petermann genannt. Die in der Stellungnahme genannten Daten zur Schulungsstudie konnten dieser Publikation Petermann nicht entnommen werden. Meine Frage an Sie: Können Sie uns die Quelle nennen, in der die in der Stellungnahme genannten Daten zu finden sind?

**Johannes Forster:** Als Erstes ist natürlich eine Entschuldigung für das schlechte Zitat fällig.

Das Zweite ist: Was Herr Schauerte zusammengestellt hat, ist ein Qualitätsbericht für den Gesamteffekt von einem integrierten Versorgungsprogramm. Ich gebe Ihnen sowohl diesen Bericht als auch den Vortrag, den er diesbezüglich bei der Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Asthmaschulung Süd im vergangenen Monat gehalten hat. Das ist natürlich vom Evidenzlevel her erstens nicht das, was Sie wünschen. Und zweitens ist es in der Tat so, dass nicht die Schulungsmaßnahme für sich evaluiert ist. Sie sollten nur nicht denken, dass es das nicht gibt. Das gibt es. Das ist in dem Zusammenhang unseres Schreibens falsch zitiert worden.

Der andere Punkt, der Ihnen ja schon telefonisch angekündigt worden ist, ist, dass wir spezifisch die Schulungsmaßnahmen in der randomisierten Studie untersucht haben. Ich habe Ihnen auch den Ausdruck des Diavortrags mitgebracht, der bei der Jahrestagung Pädiatrische Pneumologie in Zürich Anfang dieses Jahres gehalten worden ist. Das ist eine randomisierte dreiarmlige Studie mit Wartegruppenkontrolldesign. Das heißt, eine Gruppe wartet, eine Gruppe bekommt nur eine Instruktion. Das ist das, was eigentlich jedem Eltern- und Kindpaar zusteht, also wie man inhaliert, wie man merkt, dass man Asthma hat, wie die Medikamente heißen - es sind ja in der Regel zwei Medikamente -. Es sind ja meistens Standardverfahren. Das Dritte war, dass dort eine Elternschulung - der Plan, wie genau das gemacht worden ist, ist auch eingeschlossen - stattgefunden hat. Die sind nach einem halben Jahr entsprechend verglichen worden. Es zeigt sich, dass sich seltene Ereignisse, also Hospitalisierungen, mit der Gruppengröße nicht darstellen lassen, dass aber beispielsweise Notfallvorstellungen weniger geworden sind, speziell in der Gruppe mit dem höheren Versorgungsgrad. Wir können ja keine Lungenfunktionsmessungen machen. „Höherer Versorgungsgrad“ heißt, das sind die Kinder, die beim Einschluss in die Studie schon auf inhalativem Kortikosteroid waren. Das sind an die 70 %. Bei denen waren diese Effekte deutlich ausgeprägt, sowohl im Vergleich, also Schulungsgruppe auf 1 gesetzt, gegen die Wartegruppe -da war zweieinhalb Mal häufiger eine Notfallvorstellung notwendig -, als auch bei der Instruktionsgruppe, die sogar 4 Mal häufiger notfallmäßig vorgestellt worden ist. Das ist ein typischer Parameter, den man in dem Zusammenhang gerne evaluiert, weil er sinnvoll ist.



Sie können sich das in Ruhe durchlesen. Wenn Sie Fragen haben, können Sie uns gerne anrufen, mich speziell. Ich würde das mit unserer Statistikerin, was immer Sie wissen mögen, auch nachbearbeiten.

Diese ganze Anfrage des Gemeinsamen Bundesausschusses rührt ja daher, dass über eine Eingliederung dieser Klientel ins DMP beschlossen werden soll. Diese Studie hat uns erschreckend vor Augen geführt, dass diese Kinder fehl- und unterversorgt sind. Da können Sie auch lesen, welche Medikamente die haben und welchen Maßnahmen sie unterzogen werden. Das ist zwar nicht Kern dieser Anhörung, aber ich meine, das ist ein Punkt.

Hier haben Sie das Abstract zu dem Dia-Vortrag und dann einen populärwissenschaftlichen Artikel darüber in der Zeitschrift der AG Asthmaschulung.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Vielen Dank. Gibt es weitere Wortmeldungen zu Schulungen?

**Antje Schuster:** Der zitierte Artikel war ja in der Tat falsch und hat nicht die hier genannten Daten gebracht. Nichtsdestotrotz sind hier einige Arbeiten dargelegt, die den Erfolg von Schulungsmaßnahmen aufzeigen. Es ging ja um das Thema Effizienz von Schulungen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Den Punkt haben wir geklärt, dass es sich um ein Fehlzitat handelt. Sie haben ja auch die Sachen jetzt nachgereicht. Damit ist unsere Frage erledigt. Oder haben wir noch weitere Fragen?

**Uwe Hasenbein:** Meinerseits nicht. Die Studie Petermann haben wir gelesen, zur Kenntnis genommen. Da ergeben sich keine Fragen.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Dann haben wir in einer relativ schnellen Zeit die Tagesordnungspunkte 1 bis 3 abgearbeitet.

Ich rufe auf:

#### **Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes**

Darunter sind üblicherweise nicht Anmerkungen oder Fragen von uns an die Stellungnehmenden zu behandeln, sondern es gibt die Möglichkeit, auch noch andere Dinge zu sagen, die vielleicht bisher unerwähnt geblieben sind, die hier nicht behandelt wurden.

**Norbert Banik:** Ich habe eine Nachfrage zu zwei Studien, die wir in der Stellungnahme erwähnt haben, um herauszufinden, ob da schon eine Antwort vorliegt. Es gab das Problem mit der sogenannten technischen Dublette, Roorda 1999, bzw. unserer internen Studienkennung FLTB 3017. Die Frage ist, ob sich das klären ließ, weil wir von der Dublette nur die eine Hälfte gefunden haben, und die wurde ausgeschlossen. Deswegen wissen wir nicht, was mit diesen beiden Studien ist.

**Martin Gerken:** Das war tatsächlich ein Fehler unsererseits. Die Studie ist falsch eingeklassifiziert worden. Das werden wir korrigieren. Aber Sie haben auch gesehen, dass die Studie an sich ausgeschlossen wurde.

**Norbert Banik:** Bisher nicht. Bisher wurde sie als technische Dublette übergangen. Sie wird also in Zukunft ausgeschlossen sein, entnehme ich dem.

**Martin Gerken:** Sie wird ausgeschlossen mit dem Ausschlussgrund A2, das heißt, dass uns die Vollpublikation nicht zur Verfügung stand.

**Norbert Banik:** Der GSK-Studienbericht in unserem zugänglichen Studienregister liegt vor.

**Martin Gerken:** Studienregister gehören nicht zu den Quellen, die für diesen Bericht herangezogen werden, und eine Vollpublikation lag nicht vor und war auch nicht aufzufinden. Wir haben uns bemüht, sie zu beschaffen.

**Norbert Banik:** Sie zitieren ja selbst Publikationen als technische Dublette, wo Sie die Vollpublikation ausschließen. Das verstehe ich auch nicht.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ich habe es auch nicht verstanden. Entweder das liegt vor oder das liegt nicht vor.

**Norbert Banik:** Oder es liegt sogar beides vor.

**Martin Gerken:** Meiner Meinung nach liegt uns diese Publikation nur als Abstract vor und nicht als Volltext.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Aber Herr Banik sagt doch, dass es die gibt.

**Norbert Banik:** Sie liegt als Abstract und als voller zugänglicher Studienbericht in unserem Studienregister vor. Diese Studien wurden bisher regelhaft einbezogen. Das ist ein voller Studienbericht.

**Martin Gerken:** Als Besonderheit in diesem Projekt sind nur Vollpublikationen zugelassen und keine Studienberichte, die aus Studienregistern stammen. Das ist der Unterschied zu anderen Projekten. Darum konnten wir diese Studien nicht berücksichtigen. Das entspricht der Methodik, die im Berichtsplan schon offenlag.

**Monika Lelgemann:** Wir reden ja nur über einen ganz kleinen Teil dessen, was wir uns in diesem Bericht angeguckt haben. Wir reden nämlich jetzt nur über medikamentöse Interventionen und da auch nur über zwei. Wir haben in diesem Bericht auch keine Anfragen an Hersteller vorgesehen, wie das in anderen Berichten der Fall ist.

**Norbert Banik:** Dann würde ich aber nochmal festhalten, dass Sie hier jetzt von der sonstigen IQWiG-Verfahrensweise abweichen, dass vorliegende Studienberichte aus öffentlich zugänglichen Registern nicht als Vollpublikation gezählt werden, was wir sonst bei mehreren anderen Bewertungen anders gehandhabt haben.

**Monika Lelgemann:** Okay. Wir speichern das noch einmal ab.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Ja, richtig. Wenn es Dinge gibt, die uns interessieren, die zugänglich sind und die wir nicht wissen, wäre es doch sinnvoll, dort hineinzuschauen.

**Norbert Banik:** Daran schließt sich meine zweite Frage an. Es geht um eine Studie, auf die wir in der Stellungnahme aufmerksam gemacht haben, die bisher der Recherche entgangen war, nämlich die Bisgaard 2004. Ist da mittlerweile eine Entscheidung gefallen? Haben Sie die identifiziert?

**Monika Lelgemann:** Diese Studie ist nicht placebokontrolliert. Die hat einen aktiven Kontrollarm. Da ist DNCG im Kontrollarm und bei uns ist Einschlusskriterium Placebokontrolle. Deswegen haben wir die nicht mit einbezogen.

**Norbert Banik:** Aber Sie haben die in der Recherche bisher nicht identifiziert.

**Monika Lelgemann:** Doch. Wir hatten die gefunden.

**Norbert Banik:** Wir nicht im Vorbericht.

**Monika Lelgemann:** Wir hatten die Studie gefunden und die konnte nicht mit eingeschlossen werden, weil sie nicht placebokontrolliert ist. Das ist ja die Studie, auf die wir uns eben bezogen haben, als wir über die Wachstumsverzögerung gesprochen haben.

**Norbert Banik:** Im bisherigen Vorbericht ist die Studie überhaupt nicht erwähnt. Es gibt etliche Bisgaard-Studien. Die Bisgaard-Studie 2004, auf die wir hingewiesen haben, ist kein einziges Mal erwähnt, weder aus- noch ein- noch abgeschlossen.

**Martin Gerken:** Zur Erklärung des Vorgehens: Wir hatten ja ein mehrschrittiges Vorgehen. Auf Abstractebene haben wir nicht jeden Ausschlussgrund dokumentiert. Wir haben die Ausschlussgründe nur auf Volltextebene dokumentiert.

**Norbert Banik:** Das ist eine Volltextpublikation.

**Martin Gerken:** Dieser Artikel ist bei uns nicht in die Volltextebene gekommen, weil auf Abstractebene ersichtlich war, dass sie die Ein- und Ausschlusskriterien nicht erfüllt. In diesem Fall liegt ein Ausschlussgrund vor. Der Ausschlussgrund ist, dass es keine placebokontrollierte Studie ist.

**Monika Lelgemann:** Wir haben Ausschlussgründe immer nur dann angegeben, wenn wir uns die Arbeiten im Volltext angesehen haben, entsprechend dem üblichen IQWiG-Vorgehen. Diese Arbeit haben wir bereits auf Abstractebene ausgeschlossen.

**Marion Trautmann:** Meine Anmerkung bezieht sich auf Ihren Kommentar, Frau Lelgemann. Über die Studie haben wir vorhin nicht gesprochen hinsichtlich Wachstums, denn in dieser Studie wurde kein Unterschied der Wachstumsgeschwindigkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe mit DNCG festgestellt.

**Monika Lelgemann:** Dann war es ein Missverständnis, aber die war in unserer Liste, die wir uns alle angeguckt haben, bezüglich der Wachstumsverzögerungen mit drin. Dann habe ich sie vielleicht nicht explizit erwähnt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Gut, dann haben wir das geklärt. Frau Scheuringer.

**Monika Scheuringer:** Ich habe noch eine Frage bezüglich der Alterseinteilung. Nachdem wir gesehen haben, dass doch das Kriterium mit 80 %, also sehr streng, gewählt worden ist, haben wir nach der Rationalen gesucht. Von der EMEA her gibt es eine Rationale. Sie haben uns jetzt eine Gegendarstellung, eine andere Rationale oder andere Guideline genannt. Warum wird so etwas nicht im Vorbericht veröffentlicht? Dort finden wir vor, dass die Einteilung aufgrund der Rücksprache mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss erfolgte, aber nicht aufgrund Überlegungen hinsichtlich kindlicher Entwicklungsstufen oder Präferenzen bei der Darreichungsform. Das haben wir erst jetzt bei der Anhörung das erste Mal erfahren, dass Sie hier andere ... Sie haben diese andere Guideline zitiert.

**Monika Lelgemann:** Die Guideline war nicht die Begründung für die Alterseinteilung. Aber natürlich gucken wir uns im Umfeld auch andere Unterlagen dazu an. Die Alterseinteilung wurde uns vom G-BA vorgegeben. Das mit den 80 % ist eine Operationalisierung, die wir treffen mussten. Deswegen auch der Versuch der Einteilung in A-, B- und C-Kategorie. Das ist ja auch ein Versuch der Operationalisierung des Kriteriums „Kinder dieser Altersgruppe“.

**Monika Scheuringer:** Geht es da nicht viel mehr um die Frage einer Anwendbarkeit? Wenn ich in Studien nachweisen kann, dass zu erwarten ist, dass die Effekte bei der Wirksamkeit bei

Kindern zwischen dem 2. und 5. Geburtstag und vom 5. bis 6. Geburtstag homogen sind, dann können von meinem Verständnis her und so, wie es im Methodenpapier beschrieben wird, diese Ergebnisse bei einer Studie, wo Kinder zwischen dem 2. und 6. Geburtstag eingeschlossen sind, eingeschlossen werden. Die sind dann anwendbar für die Studienfrage. Das ist für mich etwas, was ich nicht verstehe. Es wird ja im Methodenpapier beschrieben, dass es um die Anwendbarkeit geht. Die Studien stehen ja zuerst, bevor die Fragestellung entstanden ist. In der Bisgaard-Studie ist publiziert, also Subgruppen pro Jahr, dass es sich um homogene Effekte handelt. Für die Knorr-Studie haben wir das noch einmal nachgewiesen. Es wird nach Guidelines auch erwartet, dass es sich hier um homogene Effekte handelt. Da ist für mich die Frage, warum hier plötzlich Studien ausgeschlossen oder sehr restriktive Annahmen, 80 % der Kinder müssen in dieser Altersspanne sein, angewandt werden. Wenn man Kinder zwischen dem 2. und 6. Geburtstag hat, habe ich vier Lebensjahre. Wenn ich schon solche Annahmen mache, dann könnte man sagen: Dann dividieren wir durch vier. Das heißt 75 %. Es ist also rein willkürlich, wie viel Prozent der Kinder zwischen dem 2. und 5. Geburtstag sind. Das ist für uns schwer hinzunehmen. Immerhin haben wir Studien, wo insgesamt mehr als 1400 Kinder eingeschlossen worden sind. Das ist eine Altersgruppe, die nicht wirklich einfach zu evaluieren ist. Es wird jetzt aufgrund dieser willkürlichen Grenze mit 80 % für uns nicht nachvollziehbaren Gründen von inhomogenen Effekten, von einer Kontaminierung der Daten bei dem Einschluss von Kindern zwischen 5. und 6. Geburtstag ausgegangen. Das ist für uns schwer nachvollziehbar.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Warum ist das so schwierig für Sie, die Daten zu korrigieren, sodass wir kein Problem haben, diese Frage zu beantworten?

**Monika Scheuringer:** Für Bisgaard und Knorr liegt es vor. Da es eine in einem Studienprotokoll vorspezifizierte Subgruppenanalyse ist und uns im Brief gleichzeitig mitgeteilt wird - da komme ich zu meiner zweiten Frage -, auch wenn wir diese Daten zur Verfügung stellen, werden diese Daten nicht fazitrelevant, ist es für uns schwer verständlich, warum wir das dann nachreichen sollen.

**Monika Lelgemann:** Ich würde das gerne trennen wollen. Das Eine ist ja die Frage, wenn wir das diskutieren, der Übertragbarkeit hinsichtlich der Altersgruppen. Gibt es also einen Unterschied zwischen den Kindern, die genau unser Einschlusskriterium treffen, oder einer anderen Altersgruppe?

Das Zweite ist das Problem der Zulassung, für die wir ja nicht können und die, wenn man sie sich genauer anguckt, sehr detaillierte Angaben macht: Nicht nur dass es keine First-Line-Therapie ist, sondern im Prinzip nur für Kinder infrage kommt, bei denen inhalative Kortikosteroide nicht verabreicht werden können, ob aus technischen und / oder aus Gründen von Nebenwirkungen, das bleibt letztlich spekulativ. Dann ist ja auch genauestens ein Schweregrad festgelegt. Das ist ja sehr schwer nachzuvollziehen, welche Kinder dort hineinfallen. Das hat etwas mit der Fazitrelevanz zu tun. Da sind wir daran gebunden, dass

eine Aussage nur zu einem Arzneimittel in der zugelassenen Indikation gemacht werden kann. Deswegen nicht die Fazitrelevanz und deswegen, um dem Rechnung zu tragen, berichten wir auch über die Bisgaard-Studie in vollem Umfang in dem Bericht. Wir sehen das schon und wertschätzen auch diese Daten. Es geht nur darum, dass wir an dieser Zulassung, die sehr speziell ist, nichts ändern können.

Zur Altersübertragbarkeit: Nach dem, was wir gelesen haben, sind wir der Meinung, das wird durchaus kontrovers diskutiert, inwieweit das übertragbar ist. Es gibt auch einen Briefwechsel, den Sie sicher auch kennen, eine Korrespondenz zu der Bisgaard-Arbeit, wo es genau darum geht, inwieweit Ergebnisse aus diesen verschiedenen Altersgruppen gerade bei Asthmakindern übertragbar sind, sodass wir dann die Festlegung 80 % gemacht haben. Subgruppenanalyse wäre dann bei Robertson. Wenn die Ergebnisse da wären, könnten wir das gegebenenfalls berücksichtigen. Wenn wir das jetzt schon diskutieren, muss man sagen: Bei Knorr gibt es noch eine Problematik, dass in der Knorr-Studie 30 % der Kinder eine Komedikation mit inhalativen Kortikosteroiden haben und 10 % eine Komedikation mit DNCG. Im Prinzip ist Komedikation bei dem, was wir uns hier angeguckt haben, ausgeschlossen.

Noch einmal: Die Nichtfazitrelevanz hat nichts mit den Altersgruppen zu tun, sondern bezieht sich auf die sehr detaillierte und spezielle Zulassung von Montelukast.

**Thomas Lang:** Im Prinzip bezieht sich das auf das, was wir auch in unserer Stellungnahme vorgelegt haben. Dort hatten wir speziell für die Knorr-Studie die Daten für die Altersgruppe nachgereicht. Deswegen brauchen wir das jetzt nicht noch einmal detailliert darzustellen. Das liegt Ihnen vor. Der wichtigste Punkt ist, dass wir - das ist uns sehr wichtig - mit einer großen Population, mehr als 1400 Kinder, wichtige Beiträge geleistet haben, auch was ganz speziell diese Fragestellung betrifft.

**Monika Scheuringer:** Ich komme darauf zurück, die Kinder entsprechen nicht der deutschen Indikation. Aus dem Vorbericht geht nicht ganz genau hervor, in welchem Punkt die Kinder der Bisgaard-Studie nicht der deutschen Indikation entsprochen haben. Können Sie mir das nochmal sagen?

**Monika Lelgemann:** Das kann ich nicht auswendig sagen. Es geht um die Vorbehandlung. Singulär kann eine Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Kortikosteroiden - das kennen Sie doch auswendig - bei Patienten zwischen 2 und 14 Jahren mit leichtem persistierendem Asthma sein, die in letzter Zeit keine schwerwiegenden mit oralen Kortikosteroiden zu behandelnden Asthmaanfalle hatten und zeigten, dass sie nicht imstande sind, inhalative Kortikosteroide anzuwenden.

**Monika Scheuringer:** Der Punkt ist die ICS-Vorbehandlung bei diesen Kindern? Dass ich das nur richtig verstehe.

**Claudia Hens:** Diese Vorbehandlung hat ja nicht zum Zeitpunkt der Studie stattgefunden, sondern irgendwann vorher. Zum Zeitpunkt der Studie hatten diese Kinder keine Vorbehandlung. Insofern entspricht es schon in der Studie der Monotherapie. Es ist auch nicht so, dass die Vorbehandlung in irgendeiner Weise auf das Ergebnis einen Einfluss hatte. Das konnte ja eigentlich ausgeschlossen werden. Für die Zulassung hat ja die Wirksamkeit einer Steroidtherapie keine Relevanz. Es geht ja nur um technische Voraussetzungen. Insofern entspricht die Monotherapie in der Bisgaard-Studie einer reinen Monotherapie.

**Hans Wille:** Das ist tatsächlich so, dass die natürlich eine Monotherapie bekommen. Aber eben diese 45 % haben im Grunde vorher bewiesen, dass sie ICS einnehmen konnten. Es gab dann eine zweiwöchige Wash-out-Phase und dann sind aus Studienzwecken diese Patienten randomisiert worden in die Studie, wo sie halt Montelukast bekommen haben oder nicht. Also 45 % haben den Beweis angetreten, dass sie das ICS einnehmen können. Damit ist es nicht die Population, die in der Zulassung für Montelukast angesprochen ist. Denn da steht ja direkt drin, die es nicht anwenden können, aus welchen Gründen auch immer, technisch oder wegen Unverträglichkeit / Kontraindikation.

**Claudia Hens:** Wobei das für die aktuelle Studiensituation eigentlich keine Rolle spielt. Da wird ja geprüft, inwieweit ein Kind mit Montelukast einen entsprechenden Wirksamkeitsnachweis führen kann.

**Hans Wille:** Das wissen wir ja nicht, ob das bei den Patienten, die ICS einnehmen können, nicht andere Ergebnisse gibt, ob bei den Kindern die gleichen Effekte herauskommen wie bei denen, die es nicht einnehmen können, wie es in der Zulassung definiert ist.

**Claudia Hens:** In der Zulassung spielt die Wirksamkeit ja keine Rolle. Für die Zulassung spielen eigentlich ausschließlich und allein die technischen Voraussetzungen eine Rolle. Ob das Kind, wenn man es entsprechend zum Inhalieren gebracht hat, unter Steroiden einen Wirksamkeitseffekt hatte, ist für die Zulassung völlig irrelevant. Da spielt wirklich nur die technische Voraussetzung eine Rolle, nicht der Effekt, den die ICS-Behandlung bei dem Kind hatte.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Wir bewerten halt die Medikamente, dürfen nur im Rahmen der Zulassung bewerten. Das ist der Hintergrund.

**Norbert Banik:** Ich habe noch zwei weitere Fragen. Ich beginne mit der ersten Frage: Wir hatten in der Stellungnahme bei der Kategorisierung der Studien in A, B und C vorgeschlagen, die Kategorien A und B zusammenzulegen, weil es sich uns nach wie vor nicht so richtig erschließt, weshalb der sichere Nachweis und der über Verteilungsannahmen geschlossene Nachweis, dass sich 80 % der Studienteilnehmer im relevanten Altersbereich bewegen, zu einer unterschiedlichen Bewertung führen sollten. Haben Sie sich dazu schon eine Meinung gebildet?

**Moderator Peter T. Sawicki:** Herr Grouven!

**Ulrich Grouven:** Für diese Frage bin ich der falsche Ansprechpartner. Die möchte ich gerne weiterreichen.

**Monika Lelgemann:** Wir haben eine Unterscheidung nach dem gemacht, was in den Studien berichtet ist, also Daten, die wir original entnehmen können, und haben dann für die Kategorie B die Berechnung gemacht. Wir haben ja eine Gleichverteilung und eine Normalverteilung angenommen. Es war nicht auszuschließen, dass, wenn beides nicht der Fall ist, es dann nicht 80 % der Kinder sind. Deswegen haben wir diese Unterscheidung getroffen.

**Norbert Banik:** Das war nicht meine Frage, sondern meine Frage war, A und B zusammenzulegen und nicht A, B und C zusammenzulegen. B sind ja die, wo es nach den Verteilungsannahmen als nachgewiesen gilt, dass diese 80 % im Altersbereich liegen. Warum macht man da die Unterscheidung mit dem, wo es sicher ist? Warum, wenn man die Bewertung vornimmt über die Verteilungsannahmen und es ist nach Normal- und/oder Gleichverteilung als gegeben zu betrachten, soll man diese Studien anders behandeln als die, wo es definitiv nachgewiesen ist?

**Monika Lelgemann:** Das gilt für den Fall, dass weder die Annahme der Gleichverteilung noch die Annahme der Normalverteilung zutrifft.

**Norbert Banik:** Nicht nach dem, was Sie schreiben.

**Martin Gerken:** Eine Ergänzung: Das sind ja Annahmen, die mit einer gewissen Unsicherheit behaftet sind. Wir wollten diese Unsicherheit auch in dem Gewicht widerspiegeln, die die Erkenntnisse aus der Studie bekommen können. Wir haben konkrete Beispiele, bei denen es eine extreme Ungleichverteilung der Kinder in der Studie gibt, wo zum Beispiel laut Plan Kinder von 2 bis 14 Jahren eingeschlossen werden, faktisch aber doch nur Vorschulkinder drin sind, sodass wir aufgrund der Erfahrungen, die wir beim Abstract- und Volltextscreen gemacht haben, gesagt haben, selbst diese Berechnungen, die wir da anstellen, sind mit so einer Unsicherheit über die Verteilungsannahme behaftet, die wir auch nicht lösen können. Darum hielten wir es für angemessen, da eine Abstufung im Ergebnis durchzuführen.

**Norbert Banik:** Meine Meinung ist, dass das zu allgemein beurteilt ist. Bei dem Beispiel, das Sie nennen, ist ja einzeln in Altersbereichen noch was berichtet, sodass man über den relevanten Altersbereich - das ist ja gerade Robertson, über die wir gesprochen haben - was sagen und feststellen kann, dass es da nicht erfüllt ist. Also sollte man dieses Beispiel nicht als generelles Gegenbeispiel dafür nehmen. Ich meine, wenn man den Ansatz macht, zu sagen, ich will eine gute Evidenz dafür haben, dass 80 % der Studienteilnehmer in dem relevanten Altersbereich liegen, dann erschließt sich für uns eine Unterscheidung zwischen Kategorie A



und B nicht mehr, wenn man diesen Ansatz einmal macht. Dass die Kategorie C eine abgetrennt unsicherere ist, das räumen wir ein. Aber A und B würde nämlich einen deutlichen Zuwachs an Evidenz bedeuten. Deshalb war der Vorschlag, das zusammenzulegen. Das ist der Diskussionsstand im Moment.

Die zweite Frage war nach der Wertigkeit des Teilziels 2. Da war ja im Vorbericht gesagt, dass sozusagen die Beantwortung der Gesamtfrage anhand des Teilziels 1 nur möglich ist, wenn das Teilziel 2 in einer bestimmten Weise beantwortet werden kann. Das konnte offensichtlich nicht geschehen, weil für Teilziel 2 gar keine Evidenz gefunden wurde. Insgesamt stellt sich aber für uns die Frage, auch nach den Stellungnahmen zum Berichtsplan, was die Wertigkeit dieses Teilziels 2 für die wirkliche Beantwortung von Teilziel 1 überhaupt ist, also der prognostische Wert, zu sagen, werden Kinder nach dem hier untersuchten Zeitraum, nach dem 5. Lebensjahr, eine Asthma bronchiale entwickeln oder nicht? Bisher ist das weder gelungen noch wäre ja – auch wenn wir Evidenz dafür gefunden hätten – die Versorgungsrelevanz nur gegeben, wenn wir dann auch gleichzeitig einen Marker kennen würden, der das beim 2., 3., 4. oder 5. Lebensjahr gestattet, vorherzusagen. Nun ist es ja folgerichtig so ausgegangen, dass man das nicht beantworten konnte, was Sie bis jetzt im vorliegenden Vorbericht zu einer Aussage geführt hat, die besagt, wir haben die Evidenz nicht gehabt, deswegen wir meinen, es spricht die Evidenz dagegen, dass es so ist, und kommentiert, dass dieser Schluss in der Regel nicht erfolgen kann, wenn nicht andere Evidenz Sie dazu bewogen hat, diesen Schluss zu ziehen. Deshalb noch einmal die Nachfrage: Gibt es andere Evidenz als die, die im Bericht genannt wurde, zu sagen: Dieser prognostische Wert ist definitiv nicht vorhanden? Wenn das nicht der Fall ist, müsste man noch einmal darüber diskutieren, ob das Teilziel 2 insgesamt gestrichen wird oder ob es nach wie vor eine Auswirkung auf Teilziel 1 gibt.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Darüber haben wir ja lange diskutiert.

**Monika Lelgemann:** Wir bedanken uns für Ihre Anmerkung. Wir haben heftig darüber diskutiert. Wir werden uns vollkommen zurückhalten und einfach nur sagen, dass wir diese Frage nicht beantworten können und alle anderen Übertragungen, Nichtübertragungen – doch da, nicht da – gestrichen werden.

**Norbert Banik:** Danke.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Das ist intellektuell ein schwieriges Feld.

**Norbert Banik:** Man muss sich eben zu dieser Klarheit durchringen, um nicht das Teilziel 1 zu kontaminieren.

**Monika Lelgemann:** Das haben wir in unserem Entwurf schon gemacht.

**Moderator Peter T. Sawicki:** Weitere Wortmeldungen liegen nicht vor. Dann bleiben mir nur zwei Dinge zu hoffen – einmal, dass Sie gut nach Hause kommen und einmal, dass die Schnittchen schon da sind, und nicht, dass die erst für 2 Uhr bestellt wurden. Ich bedanke mich für die Stellungnahmen und für die engagierte Kommentierung unseres Vorberichts, die sicherlich dazu führen wird, dass er besser werden wird. Ich wünsche Ihnen einen guten Appetit und einen guten Nachhauseweg.

**Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen**

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen .....</b>	<b>A 2</b>
<b>A 1.1 Deutscher Allergie- und Asthmabund e. V. ....</b>	<b>A 2</b>
<b>A 1.2 Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. / Gesellschaft         Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V. ....</b>	<b>A 5</b>
A 1.2.1 Unveröffentlichte Materialien.....	A 8
<b>A 1.3 GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co. KG.....</b>	<b>A 33</b>
<b>A 1.4 MSD Sharp &amp; Dohme GmbH .....</b>	<b>A 41</b>
<b>A 1.5 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.....</b>	<b>A 56</b>

## **A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen**

### **A 1.1 Deutscher Allergie- und Asthmabund e. V.**

**Autoren:**

Voigtmann, Ingrid, Dipl.-Ing.

**Adresse:**

Deutscher Allergie- und Asthmabund e. V.

Fliechtstraße 114

41061 Mönchengladbach

## Stellungnahme des DAAB zum Vorbericht V06-02B

### **Wissenschaftliche Bewertung therapeutischer Interventionen bei Kindern von 2 bis 5 Jahren mit bronchialer Obstruktion**

#### Fazit

Im Fazit ist zu lesen, dass es für 12 von 14 der im DMP etablierten Interventionen aus dem medikamentösen und nicht medikamentösen Bereich keine Studie identifiziert werden konnten, die eine Aussage zum Nutzen und Schaden für Kinder zwischen dem beginnenden 3. Lebensjahr und dem vollendeten 5. Lebensjahr ermöglicht.

Hier stellt sich erneut die Frage, ob die Auswahl der Studien richtig war bzw. ob es bis heute diese Studien noch nicht gibt d.h. erst gemacht werden müssen.

Es wird darauf hingewiesen, dass unter inhalativem Fluticason gegenüber Placebo eine mittlere Verminderung des Längenwachstums um 1,1 Zentimeter auftritt als einzige schwere unerwünschte Wirkung. Nichts wird dazu erwähnt, ob bzw. wie sich diese Verminderung des Längenwachstums über längere Zeit auswirkt. Hier reichen die Ergebnisse der Studie von Guilbert 2006 nach unserer Meinung nicht aus, um hier eine Bewertung abzuleiten. Weitere Studien müssten diese Ergebnisse bestätigen.

Es fehlt eine Bewertung, wie diese Beeinträchtigung des Längenwachstums im medikamentösen Vergleich zur Verringerung der Symptome durch die Kortikoid –Gabe zu bewerten sind.

Eigentlich kann keine der hier zu klärenden Fragen durch diesen Vorbericht mit den hier gewählten Studien hinreichend beantwortet werden. Die Frage nach Schaden und Nutzen der Behandlung ist aus unserer Sicht mit diesen Studien nicht beantwortet.

Es stellt sich uns die Frage, ob es andere Möglichkeiten gibt, bessere Antworten auf die Fragen des Auftrags V06-02B geben kann

#### Patientenrelevante Zielgrößen

Zu den patientenbezogenen Zielgrößen geben die ausgewählten Studien ebenfalls keine ausreichende Antwort:

**Weder die Asthmdiagnose ab dem 6. Lebensjahr noch Anzahl und Schwere der Symptome noch der Verbrauch inhalativer kurzwirksamer Beta-2-Sympatomemetika noch Exazerbationen sind hier hilfreich, da diese Studien nicht nach DMP-Kriterien durchgeführt wurden. Zu Aktivitäten des täglichen Lebens, gesundheitsbezogene Lebensqualität und zu Auswirkung der Erkrankung auf die Eltern gibt es in den gewählten Studien nur wenig Aussagen.**

Obstruktionsbedingt Letalität und/oder Gesamtmortalität sind hier kein gut geeigneter Parameter.

Bei der Exazerbation werden unterschiedliche validierte und nicht validierte Symptomcores verwendet, so dass der Wert dieser Aussagen mehr als fraglich ist und sind in den Studien auch keine primären Endpunkte .

**Tippfehler: Guilbert 2005 oder 2006???**

Abschließend kann es hier nicht darum gehen, zu warten bis es einen Goldstandard gibt, sondern es geht darum, kranke Kinder zu behandeln, damit es ihnen besser geht. Hier ist nicht an primäre Prävention gedacht ist, sondern an sekundär bzw. tertiär Prävention.

Es kommt nicht auf die höchste Evidenz an, sondern auf die höchste Evidenz, die zur Verfügung steht. Es stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, ob nicht weitere Literatur zur Bewertung herangezogen werden könnte bzw. daran gedacht werden muss, die Suchkriterien zu ändern, um hier weiter zu kommen.

Wichtig erscheint uns in diesem Zusammenhang, dass es sich hier beim DMP Asthma bronchiale um ein Behandlungsprogramm handelt, um chronisch Kranke besser, Leitlinien gerecht zu behandeln, bei dem auch die Möglichkeit besteht, wieder ausgeschrieben werden zu können.

Eine sinnvolle und gut kontrollierte Asthma-Therapie für Kinder **im Alter von 2 bis 5 Jahren** kann die Kosten im Gesundheitswesen für diese Altersgruppe verringern dadurch, dass unnötige Behandlung bei schwächerer Erkrankung vermieden wird und weniger Erkrankungen mit starker Symptomatik auftreten.

**A 1.2 Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. / Gesellschaft Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V.**

**Autoren:**

Hansen, Gesine, Prof. Dr. med.

Rietschel, Ernst, Dr. med

**Adresse:**

Prof. Dr. med. Gesine Hansen

Medizinische Hochschule Hannover

Carl-Neuberg-Straße 1

30625 Hannover





Gesellschaft für Pädiatrische  
Pneumologie e. V.



Gesellschaft Pädiatrische Allergologie  
und Umweltmedizin e. V.

IQWIG  
Dillenburger Straße 27

51105 KÖLN

**Kommentar zum IQWIG-Vorbericht V06-02B vom 17.06.2008 „Wissenschaftliche Bewertung therapeutischer Intervention bei Kindern von 2 bis 5 Jahren mit bronchialer Obstruktion“.**

In diesem Bericht werden Nutzen und Schaden von therapeutischen Interventionen für Kinder mit bronchialen Obstruktionen im Alter von 2 bis 5 Jahren untersucht, und zwar für die Gruppe, die später kein Asthma entwickelt im Vergleich zu der Gruppe, die ein Asthma entwickelt.

Der jetzt veröffentlichte Vorbericht kommt zu folgenden Erkenntnissen:

1. Nur für 2 von 14 etablierten medikamentösen bzw. nicht-medikamentösen Interventionen liegen nach den Kriterien des IQWIG akzeptierte Studiendaten vor: inhalatives Fluticason und Montelukast.
2. Inhalatives Fluticason (2 x 88 µg pro Tag) führt zu einer symptomatischen Besserung der bronchialen Obstruktion und senkt die Rate an Exazerbationen, vermindert allerdings auch das Längenwachstum um im Mittel 1,1 cm.
3. Zum Nutzen und Schaden einer Therapie mit Montelukast kann aus Sicht von IQWIG keine Aussage gemacht werden, da nur die Anwendung der in Deutschland zugelassenen Indikationen überprüft wurde.
- ~~4. Es lässt sich keine Aussage darüber machen, ob das Nutzen-Schaden-Potential für diese Altersgruppe davon abhängt, ob sich später ein Asthma entwickelt oder nicht. Auf eine Verminderung des Längenwachstums durch inhalatives Fluticason wird allerdings vom IQWIG hingewiesen.~~

Hierzu nehmen die unterzeichnenden  
Gesellschaften wie folgt Stellung:

1. Eine Reduktion der Asthma-bedingten Symptome, eine Steigerung der Asthma-freien Tage, eine Verbesserung des 24-Stunden-Asthasymptomscores sowie die Reduktion der Exazerbationsraten sind wesentliches Therapieziel, bedingen eine Anhebung der Lebensqualität und sind damit für die Patienten und deren Familien von großem Wert.
2. Die unter Fluticason-Therapie beobachtete Minderung des Längenwachstums tritt bekanntermaßen nur in den ersten 6 Monaten der Therapie auf, geht aber langfristig

nicht mit einer Reduktion der Endlänge einher. Bei Montelukast ist eine mögliche Wachstumsverzögerung nicht beschrieben.

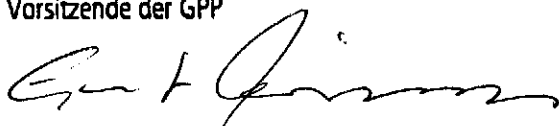
3. Schulungsmaßnahmen als Intervention wurden in dem Bericht nicht berücksichtigt, da in den im Bericht erfassten Studien zu Schulungsmaßnahmen weniger als 80% der Probanden in der besagten Altersgruppe lagen. Eine kürzlich veröffentlichte Studie (Petermann, Schauerte., Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2008, 51:621-628) stellt die Daten von 194 Patienten zwischen 1 und 5 Jahren zusammen, die an einem I.V.-Vertrag zur Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Asthma bronchiale in Bayern teilgenommen haben. Hierbei kam es innerhalb eines Jahres unter I.V.-Betreuung inklusive Schulung zu einem signifikanten Rückgang der jährlichen Krankenhaustage von 1,3 auf 0,23, Reduktion der jährlichen Notfallbehandlungen von 3,9 auf 1,8 und der jährlichen Kindergartenfehltag von 11,2 auf 6,9 pro Jahr.
4. Die Erkenntnis, dass Asthma häufig im frühen Kindesalter beginnt, hat zur Änderung der Leitlinien des Amerikanischen National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) geführt. Hier gibt es jetzt eine separate Therapie-Empfehlung für die Altersgruppe 0 – 4 Jahre ([http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/08\\_sec4\\_lt\\_0-11.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/08_sec4_lt_0-11.pdf)).

Die unterzeichnenden Gesellschaften warnen deshalb davor, aus den fehlenden Daten in dieser Altersgruppe die Konsequenz abzuleiten, Kinder im Vorschulalter aus dem DMP Asthma auch in Zukunft auszuschließen. Nur mit einer strukturierten Behandlung mit regelmäßigen Anpassungen lassen sich Über- und Untertherapien vermeiden.

Es muss dringend davor gewarnt werden auf Grund unzureichender Studiendaten für diese Altersgruppe Therapieoptionen generell in Frage zu stellen.



Prof. Dr. med. Gesine Hansen  
Vorsitzende der GPP

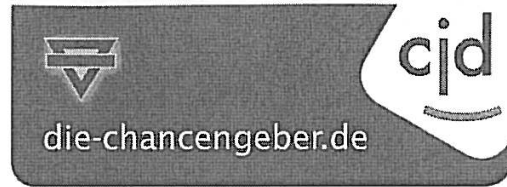


Dr. med. Ernst Rietschel  
Vorstandsmitglied der GPA

### **A 1.2.1 Unveröffentlichte Materialien**

Nachfolgend werden bisher unveröffentlichte Materialien, die im Rahmen der Anhörung von der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. und der Gesellschaft Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V. zur Verfügung gestellt wurden dargestellt.

Das CJD bietet jährlich 150.000 jungen und erwachsenen Menschen Orientierung und Zukunftschancen. Sie werden von 8.000 Mitarbeitenden an über 150 Standorten gefördert, begleitet und ausgebildet. Grundlage ist das christliche Menschenbild mit der Vision „Keiner darf verloren gehen!“.



CJD Asthmazentrum Berchtesgaden  
Buchenhöhe 46 · 83471 Berchtesgaden

## CJD Asthmazentrum Berchtesgaden

Leiter des Instituts für  
Verhaltensmedizin bei Neurodermitis  
und Asthma (INA)

Dr. med. Gerd Schauerte  
Kinder- und Jugendarzt,  
Kinderpneumologe

Buchenhöhe 46  
83471 Berchtesgaden  
fon 08652 6000-117 (Sokr. -141)  
fax 08652 6000-274  
gerd.schauerte@cjd.de  
www.cjd-asthmazentrum.de

**Auswertung der Subgruppe 1-4,9 jährige Kinder,  
die am Vertrag über eine integrierte Versorgung nach § 140 a SGB V zur  
Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Asthma  
bronchiale Teilgenommen haben.**

Vertragspartner: DAK Südbayern (ab 3. Quartal 2005)  
DAK Nordbayern (ab 1. Quartal 2006)  
TK Bayern (ab 3. Quartal 2006)  
PädNetz Bayern  
CJD Asthmazentrum Berchtesgaden  
Klinikum Santa Maria Oberjoch

Am 1.6.05 wurde ein Vertrag zur integrierten Versorgung (IV) von asthmakranken Kindern und Jugendlichen vom 2. bis zum 18. Lebensjahr geschlossen. Vertragspartner waren auf Seiten der Kostenträger initial die DAK Südbayern, ab 1.1.06 die DAK Nordbayern und am 1.7.06 die TK Bayern.

Die medizinische Versorgung wurde durch die Kinderärzte des PädNetz Bayerns mit spezieller Qualifikation und Strukturqualität zur Versorgung asthmakranker Kinder und Jugendlicher, das Rehabilitationszentrum Santa Maria Oberjoch (4-wöchige Rehabilitation) und das das CJD Asthmazentrum Berchtesgaden (Asthma-Camps und akut medizinischer Betreuung) sichergestellt. Wichtige Bestandteile dieses Vertrages waren eine Integration von Kindern ab dem 2. Lebensjahr (Ab 13. Lebensmonat), die obligate Durchführung einer Instruktion, die Asthmaschulung von Kindern, Jugendlichen und deren Eltern sowie von Eltern mit Kindern vom 2. bis 5. Lebensjahr. Asthma-Camps zur Intensivschulung sowie Rehabilitation-Aufenthalte als Angebote schließen das Angebot ab. Vertraglich festgelegt war eine Evaluation der Ergebnisse.

Die folgenden Angaben beziehen sich auf den Zeitraum vom 01.07.2005 (Datum der ersten Einschreibung) bis zum 31.12.2007 für Kinder, die zum Zeitpunkt der Einschreibung 1-4,9Jahre alt waren. Etwa ab April 2009 wird die Auswertung der Daten bis Ende 2008 vorliegen.

Die Auswertung der Daten aller Kinder (2-18J) bis Ende 2007 ist zur Präsentation auf dem Allergiekongress 2008 in Erfurt angemeldet.

Das CJD Asthmazentrum Berchtesgaden ist zertifiziert nach ISO 9001:2000



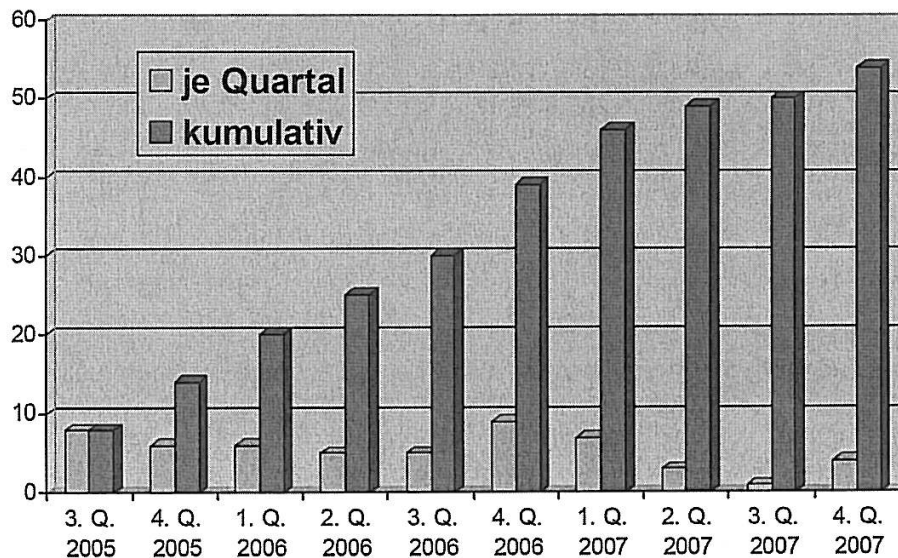
Träger: Christliches Jugenddorfwerk Deutschlands  
gemeinnütziger e. V. (CJD) · Vereinsregister Stuttgart Nr. 98  
Vorstand: Hartmut Hühnerbein (Sprecher) · Berthold Kuhn  
73061 Ebersbach · Teckstraße 23  
cjd@cjd.de · www.cjd.de

CJD Asthmazentrum Berchtesgaden  
Buchenhöhe 46 · 83471 Berchtesgaden  
fon 08652 60 00-0 · fax 08652 60 00-273  
asthmazentrum@cjd.de  
www.cjd-asthmazentrum.de  
Dresdner Bank Göppingen  
BLZ 610 800 06 · Nr. 203 129 200

### Teilnehmende Arztpraxen

Innerhalb der bisherigen Vertragslaufzeit ist die Zahl der teilnehmenden Arztpraxen kontinuierlich angestiegen. U. g. Grafik zeigt die Anzahl der teilnehmenden Arztpraxen je Quartal sowie kumulativ.

#### Teilnehmende Arztpraxen



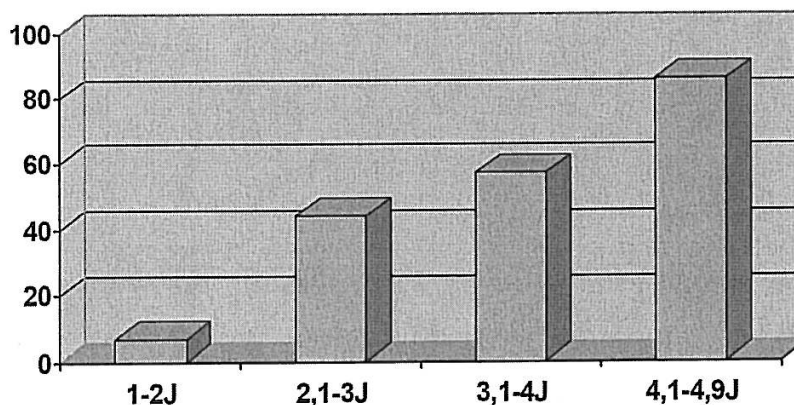
### Einschreibekriterien bei Kinder von 2 bis 5 Jahren.

Bei Kindern von 2 bis 5 Jahren, die eine Lungenfunktionsuntersuchung bzw. PEF-Messung nicht mit der notwendigen Validität durchführen können, erfolgt die Diagnosestellung auf Grund folgender Angaben und aufgrund des klinischen / auskultatorischen Nachweises:

- Giemen mindestens 3x im Jahr vor der Aufnahme in das IV  
und zusätzlich mindestens 2 der folgenden Kriterien
  - Atopische Erkrankung bei einem Elternteil
  - atopisches Ekzem beim Kind
  - Giemen außerhalb viraler Infekte
  - rezidivierende schwere untere Atemwegsinfekte
  - Nachgewiesene Sensibilisierung
  - mindestens eine schwere tiefe Luftwegsinfektion

### Teilnehmer

Am 31.12.07 waren insgesamt 194 Patienten der Altersgruppe 1–4,9 Jahre in den IV-Vertrag eingeschrieben. Die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Einschreibung, Anzahl zeigt folgende Grafik.



## Qualitätssicherungsbögen

Die Qualitätssicherung erfolgt über einen einfachen anonymisierten Fragebogen, der von Eltern ausgefüllt wurde. Dieser umfasst 5 Items und zwar Fehltag, Krankenhausaufenthaltstage, Krankenhausaufenthalte, Notfallbehandlung (Angabe der Häufigkeit dieser 4 Items innerhalb der letzten 12 Monate) sowie die Anwendung des Notfallmedikaments (innerhalb der letzten 4 Wochen) als Indikator für die Symptommhäufigkeit (exakte Formulierung der Fragen siehe Legende). Dieser Bogen wurde bei Einschreibung und dann alle 12 Monaten ausgefüllt. Eine Übersicht über die verschiedenen Parameter, die über den Qualitätssicherungsbogen bei Einschreibung erhoben wurden, gibt u. g. Tabelle.

	Alter bei Ein	Fehltage	Krhs. Tage	stationär	Notfallbeh.	Notfall-DA
Mittelwert	3,6	11,1	0,74	0,41	3,4	8,0

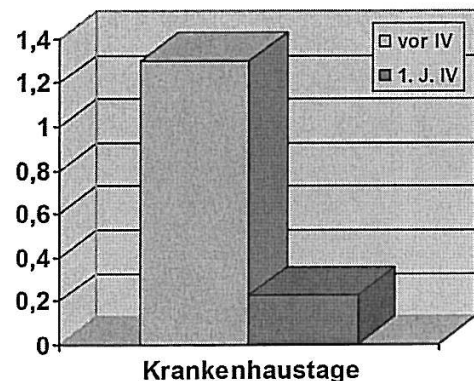
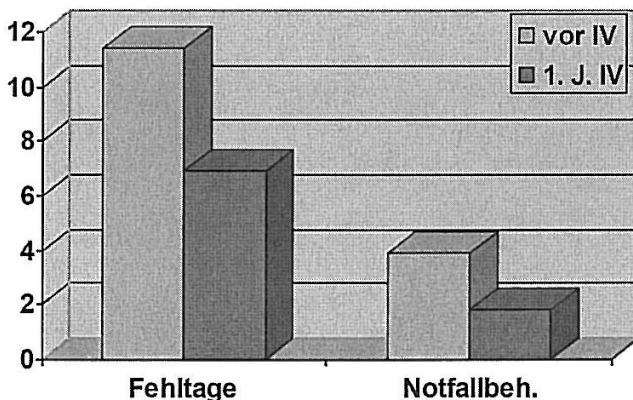
### Legende

Alter bei Ein	Alter bei Einschreibung
Fehltage	Wie viele Kindergarten- / Schul- / Arbeitsfehltag wegen Asthma hattest du, hatte Ihr Kind in den letzten 12 Mo.?
Krhs. Tage	Wie viele Tage warst du / war Ihr Kind wegen Asthma in den letzten 12 Mo. im Krankenhaus?
stationär	Wie viele male warst du / war Ihr Kind wegen Asthma in den letzten 12 Mo. stat. im Krankenhaus (mind. 1 Nacht)?
Notfallbeh.	Wie oft musstest du / musste Ihr Kind notfallmäßig (ohne Termin) in den letzten 12 Mo. wegen Asthma zum Arzt / ins Krankenhaus?
Notfall-DA	Wie oft musstest Du / Ihr Kind das Notfall-Medikament (außer vor Sport) im letzten <u>Monat</u> nehmen?

### Qualitätssicherungsbögen bei Einschreibung und nach 12 Monaten

Bis zum 31.12.2006 wurden insgesamt 66 Patienten im Alter bis 4,9 Jahre eingeschrieben. Das Durchschnittsalter betrug 3,6 Jahre. Es ergibt sich folgende Verteilung der obigen Parameter im Jahr vor der Einschreibung sowie nach 12-monatiger Betreuung im IV-Vertrag. Der Abstand zwischen T0 (bei Einschreibung) und T1 (Bogen 12 Monate später) betrug im Durchschnitt 10,8 Monate. Angegeben sind die Mittelwerte.

	Fehltage	Krhs. Tage	stationär	Notfallbeh.	Notfall-DA
Im Jahr vor der Einschreibung	11,2	1,30	0,53	3,9	6,3
nach 1. Jahr IV-Betreuung	6,9	0,23	0,15	1,8	2,8
p (Wilcoxon-Test)	<0,05	<0,001	n.s.	<0,001	n.s.



### Qualitätssicherungsbögen im Jahr 2007 bei zum Zeitpunkt T0 (bei Einschreibung) und T1 (12 Monate nach Einschreibung)

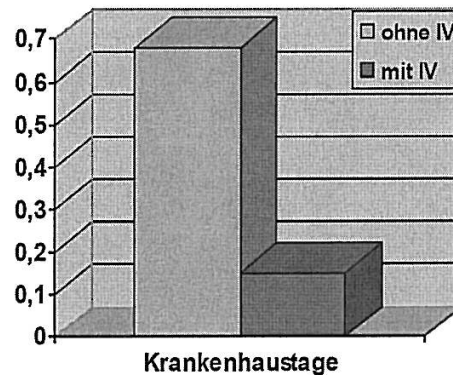
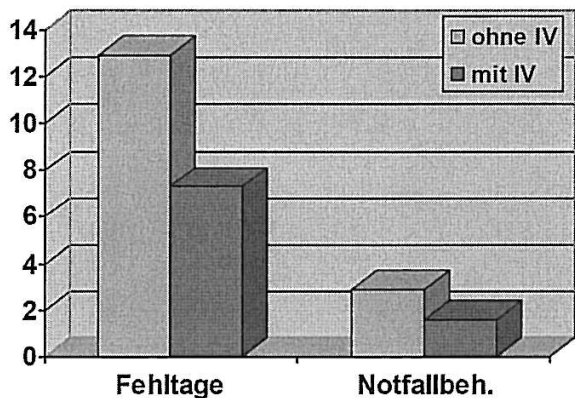
Vergleicht man nun den Qualitätssicherungsbogen der Kinder, bei denen im Jahr 2007 der T1-Bogen (Verumgruppe, 12 Monate nach Einschreibung, Alter bei Einschreibung 1-4,9J, Alter bei T1 2-5,9J, n=62) vorlag mit den Qualitätssicherungsbögen der Kinder, die im Jahr 2007 eingeschrieben wurden (T0, Kontrollgruppe, 2-5,9J, n=171), kann man den eigentlichen Effekt der Betreuung im Rahmen der integrierten Versorgung abschätzen.

Verumgruppe: Patienten nehmen seit mindestens 12 Monaten am IV-Vertrag Asthma teil, Daten nach 12-monatiger Betreuung im IV-Vertrag

Kontrollgruppe: Patienten wurden erst im Jahr 2007 in den IV-Vertrag eingeschrieben, Daten bei Einschreibung

Die Geschlechtsverteilung zwischen den beiden Gruppen ist lt. Chi-Square-Test homogen.

	Fehltage	Krhs. Tage	stationär	Notfallbeh.	Notfall-DA
<b>Kontrollgruppe</b>	12,9	0,68	0,34	2,9	6,9
<b>Verumgruppe</b>	7,3	0,15	0,13	1,6	2,9
<b>p (Mann Whitney-U-Test)<sup>1</sup></b>	<0,01	=0,059 einseitig 0,03	(n.s.)	<0,001	(n.s.)



Dass bestimmte Kinder erst im Jahr 2007 und nicht zuvor in den IV-Vertrag eingeschrieben wurden ist auf folgende Gründe zurückzuführen:

- behandelnder Arzt nimmt erst seit 2007 am IV-Vertrag teil
- Diagnosekriterien erst im Jahr 2007 erfüllt

Zutritt der TK in den IV-Vertrag erst ab 3.Quartal 2006, Information an die TK-Versicherten erst im Herbst 2006

Berchtesgaden, 24.6.2008  
CJD Asthazentrum Berchtesgaden

Dr. med. Gerd Schauerte  
Dipl.-Psych. Silvia Pixner

<sup>1</sup> Da sich die Gruppen vom Alter signifikant (Durchschnittsalter Verumgruppe 4,6J, Kontrollgruppe 4,3J) unterscheiden, wurde in einer zusätzlichen Berechnung das Alter als Kovariable verwendet. Dabei zeigte sich, dass auch unter Kontrolle des Alters die oben genannten Ergebnisse bestehen bleiben.



CJD Asthmazentrum Berchtesgaden  
im Christlichen Jugenddorfwerk Deutschlands e.V.



## Integrierte Versorgung am Beispiel Asthma bronchiale Kinder



Gerd Schauerte

CJD Asthmazentrum Berchtesgaden  
Buchenhöhe 46  
83471 Berchtesgaden  
[gerd.schauerte@cjd.de](mailto:gerd.schauerte@cjd.de)

## Gesetzliche Grundlage integrierte Versorgung

§ 140 SGB V

Absatz a – d

**5 jährige Anschubfinanzierung (2004-2008)**



cjd



## **SGB V: 140b Integrierte Versorgung**

- (1) Die Krankenkassen können die Verträge ...nur mit ...zur vertragsärztlichen Versorgung zugelassenen Ärzten ... und einzelnen .... berechtigten Leistungserbringern, Trägern zugelassener Krankenhäuser, soweit sie zur Versorgung der Versicherten berechtigt sind, Trägern von stationären Vorsorge- und Rehabilitationseinrichtungen....  
abschliessen

## **DMP – IV Bayern**

### **Vertragsteilnehmer:**

- DAK Süd (ab 1.6.05), Nord (ab 1.1.06)
- TK (ab 1.7.06)
- Paednetz Bayern (BVKJ)
- CJD Asthmazentrum Berchtesgaden (akut, Camps)
- St. Maria-Klinik Oberjoch (Rehabilitation)
  
- Beginn ab 1.6.2005
- Laufzeit bis Ende 2006, Verlängerung bis Ende 2008

## IV – Asthma Bayern

### Versorgungsinhalte

Indikation:	Asthma bronchiale 2-18. LJ
Ambulant	Case-Management Instruktion Patienten- und Elternschulung
Stationär	Asthmacamp Rehabilitation

cjd  
—

Aufnahmekriterien Kinder 2 – 5 Jahre

**Giemen mindestens 3x im Jahr  
vor der Aufnahme in das IV**

und zusätzlich **mindestens 2 der folgenden Kriterien**

cjd  
—

- Atopische Erkrankung bei einem Elternteil
- Atopisches Ekzem beim Kind
- Giemen außerhalb viraler Infekte
- rezidivierende schwere untere Atemwegsinfekte
- Nachgewiesene Sensibilisierung
- mindestens eine schwere tiefe Luftwegsinfektion



Ambulante Versorgungsmodule

## Fallmanagement

Anamnese  
Diagnose

Einschreibung (Teilnahmeerklärung)  
Behandlungsplan

Instruktion

regelmäßige quartalsweise Kontrollen



## IV Asthma bronchiale Instruktion

Inhalte

Notwendigkeit Dauertherapie erklären

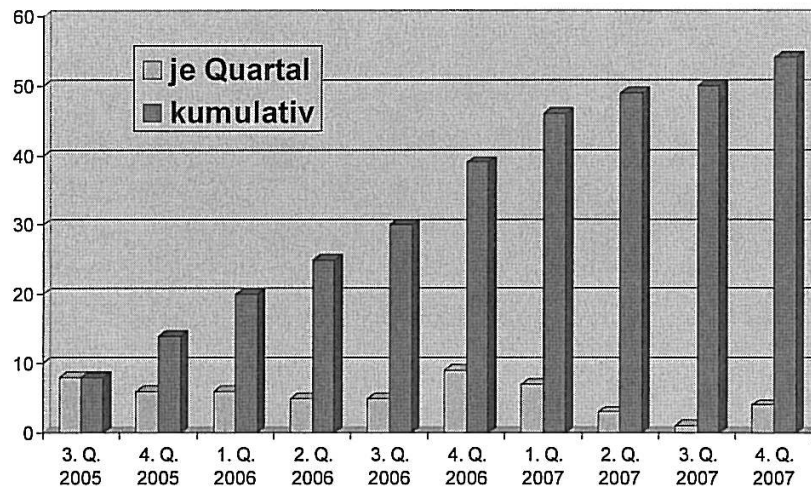
Unterweisung im Gebrauch der verordneten  
Devices

Unterweisung in Gebrauch Peak-Flow und  
Erstellung PF-Protokoll

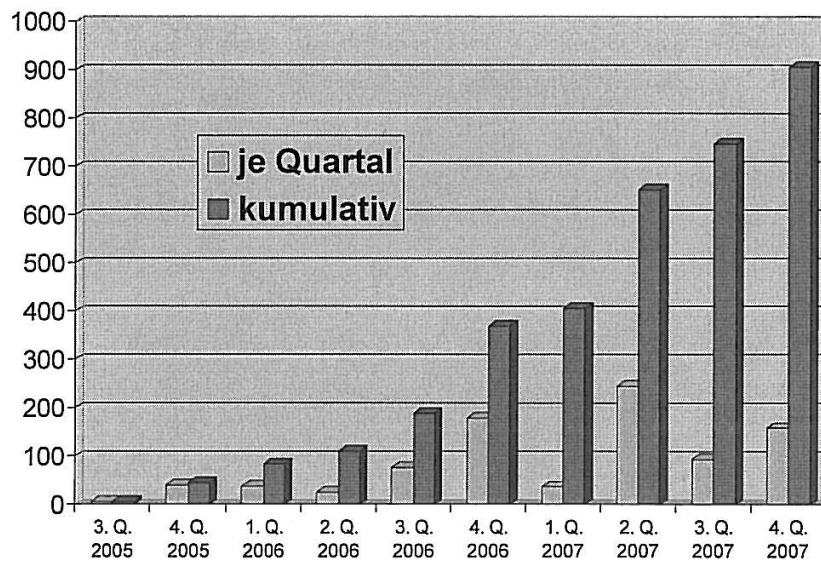
Einführung Notfallplan mit Lippenbremse und  
atemerleichternden Stellungen



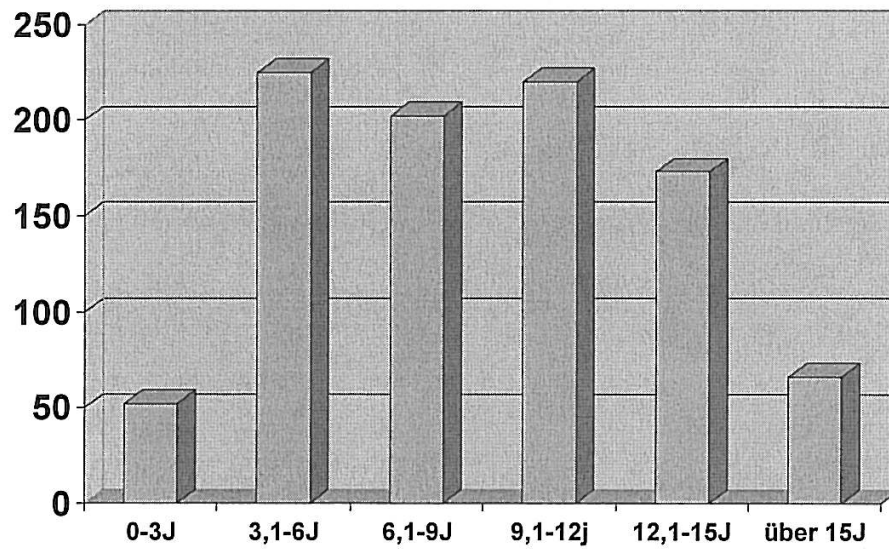
## Teilnehmende Kinderärzte



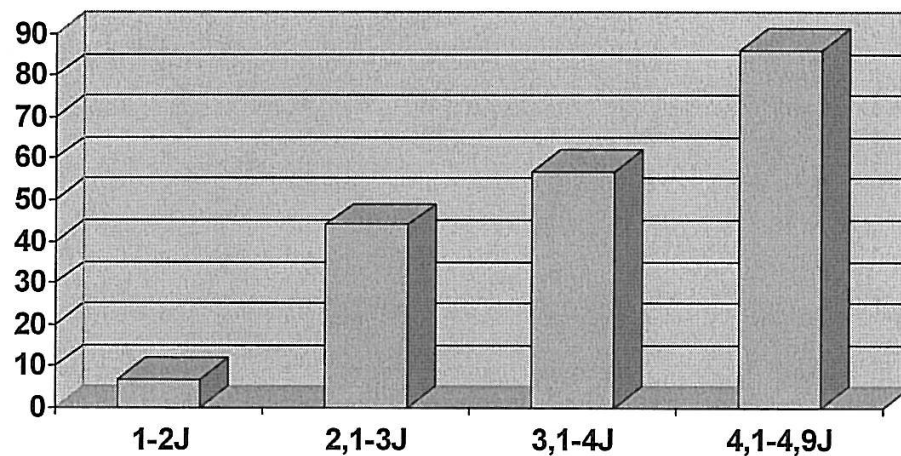
## Eingeschriebene Patienten



## Altersverteilung der eingeschriebenen Patienten



## Eingeschriebene Patienten 1-4,9J, ges. Ende 2007: 194



## Evaluation – Qualitätssicherung

Folgende Items wurde (von den Patienten/Eltern) erfragt bei Einschreibung und danach alle 12 Mo. und numerisch angegeben:

Fehltage:

Wie viele Kindergarten- / Schul- / Arbeitsfehltag wegen Asthma hattest du, hatte Ihr Kind in den letzten 12 Mo.?

Krankenhaus-Aufenthaltsstage:

Wie viele Tage warst du / war Ihr Kind wegen Asthma in den letzten 12 Mo. im Krankenhaus?

Stationär Aufenthalte:

Wie viele male warst du / war Ihr Kind wegen Asthma in den letzten 12 Mo. stat. im Krankenhaus (mind. 1 Nacht)?

Notfallbehandlung:

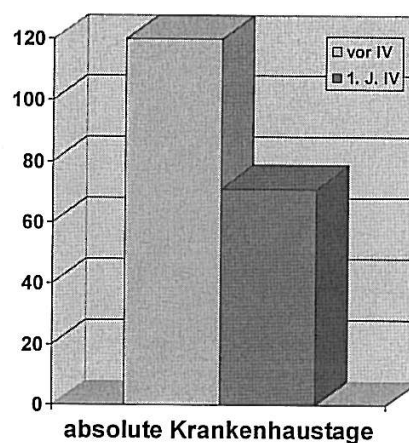
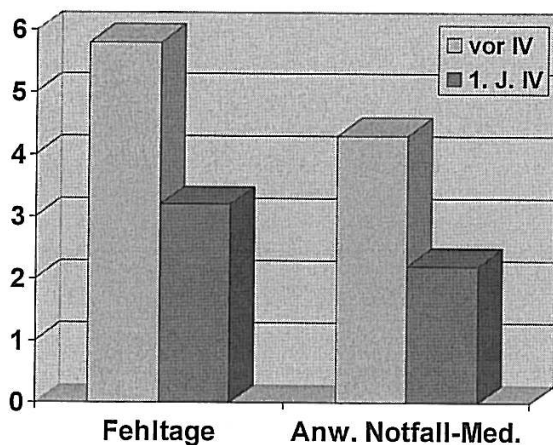
Wie oft musstest du / musste Ihr Kind notfallmäßig (ohne Termin) in den letzten 12 Mo. wegen Asthma zum Arzt / ins Krankenhaus?

„Notfall“-Therapie (Atemnot):

Wie oft musstest Du / Ihr Kind das Notfall-Medikament (außer vor Sport) im letzten Monat nehmen?

cjd

## Ergebnisse der Qualitätssicherungsbögen im Jahr vor und nach 1 jähriger Teilnahme am IV-Vertrag (n=365)

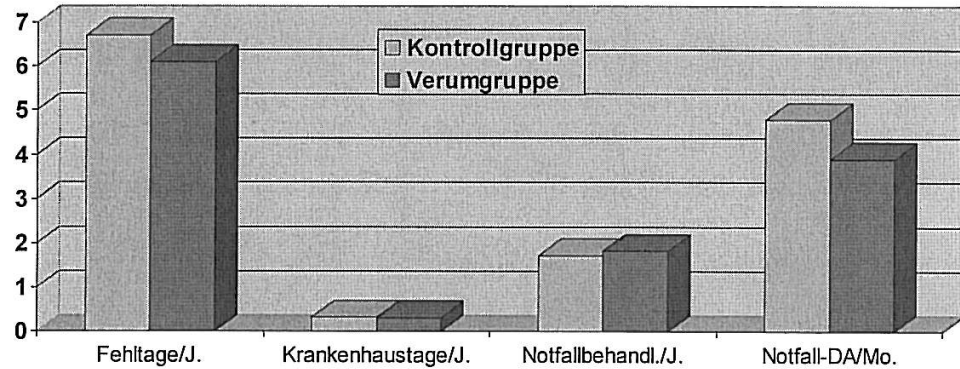


cjd

## Ergebnisse der Qualitätssicherungsbögen bei Aufnahme bis 2006 bzw. im Jahr 2007

Kontrollgruppe: Patienten wurden im Jahr 2007 in den IV-Vertrag eingeschrieben (n=551)

Verumgruppe: Patienten waren 2007 mindestens 12 Monate im IV-Vertrag eingeschrieben (n=319), **Daten zum Zeitpunkt der Einschreibung**

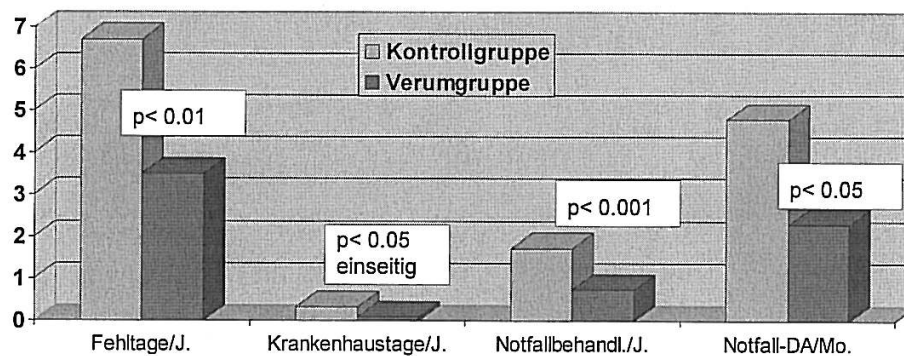


Wilcoxon-Test, signifikante Ergebnisse auch unter Berücksichtigung der Kovariate „Alter“

## Ergebnisse der Qualitätssicherungsbögen im Jahr 2007, signifikante Unterschiede

Kontrollgruppe: Patienten wurden im Jahr 2007 in den IV-Vertrag eingeschrieben (n=551)

Verumgruppe: Patienten waren 2007 mindestens 12 Monate im IV-Vertrag eingeschrieben (n=319), **Daten 2007**



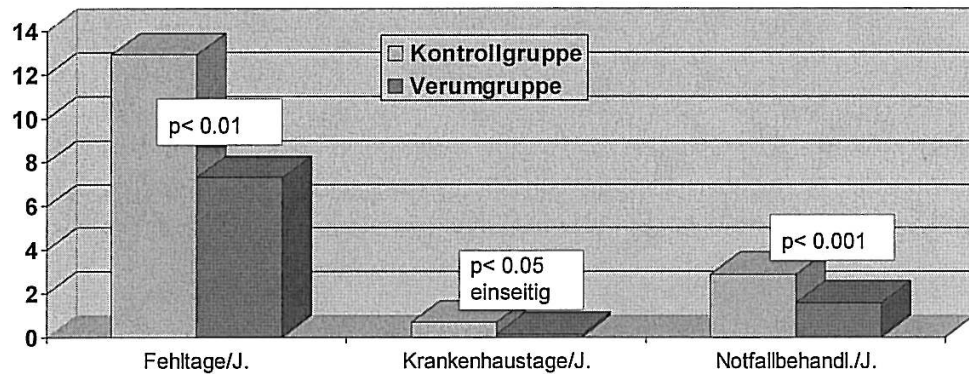
Wilcoxon-Test, signifikante Ergebnisse auch unter Berücksichtigung der Kovariate „Alter“



## Signifikante Ergebnisse der Qualitätssicherungsbögen 1-4,9 Jahre

Kontrollgruppe: Patienten wurden im Jahr 2007 in den IV-Vertrag eingeschrieben 2-5,9J 2-5,9Jahre (n=171)

Verumgruppe: Patienten waren 2007 mindestens 12 Monate im IV-Vertrag, zum Zeitpunkt der Einschreibung 1-4,9J, Alter bei Datenerhebung 2-5,9J (n=62), **Daten 2007**



Mann Whitney-U-test, signifikante Ergebnisse auch unter Berücksichtigung der Kovariate „Alter“

## Evidenz-Checkbogen, alle 6 Mo.

### Erfassung

aktueller Symptomschweregrad (lt. NVL),

aktuelle Stufe der Asthmatherapie (Lt. NVL)

### geplantes Procedere

1. keine Therapieänderung
2. Therapieintensivierung (medikamentös, Auslöservermeidung)
3. medikamentöse Therapieintensivierung wegen der zu erwartenden NW nicht möglich
4. Therapiereduktion (medikamentös)
5. Weiterleitung zur nächst höheren Ebene der Betreuung (Ebene 2 Arzt, Reha) bzw. Konsiliarische Untersuchung / Besprechung





## Beurteilung des Evidenzcheckbogen

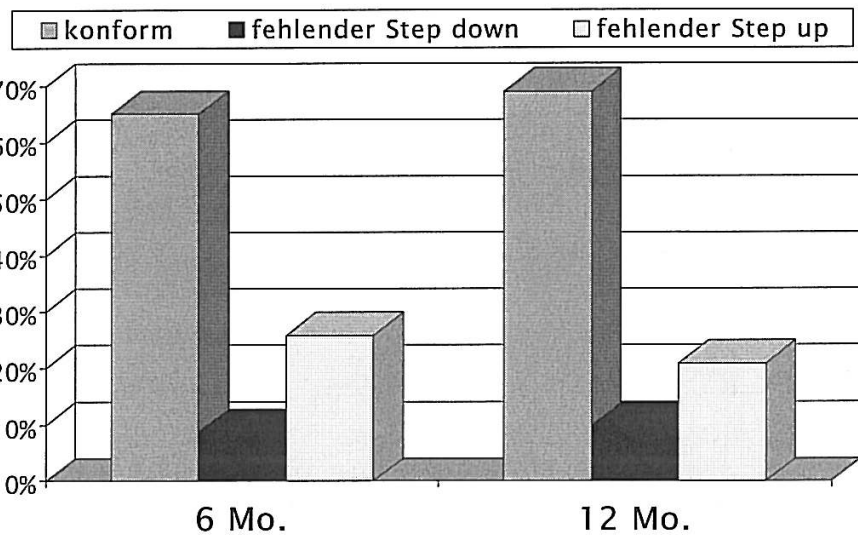
Beurteilung als

- 1 = alles OK und Leitlinienkonform
- 2 = verbesserungsfähig: fehlender Step down oder unnötige/risikobehaftete Therapieintensivierung
- 3 = verbesserungsfähig: fehlender Step up oder unnötige Therapiereduktion
- 4 = verbesserungsfähig, andere Gründe



## Ergebnisse Evidenz-Checkbogen

6 und 12 Monate nach Einschreibung (n = 365)

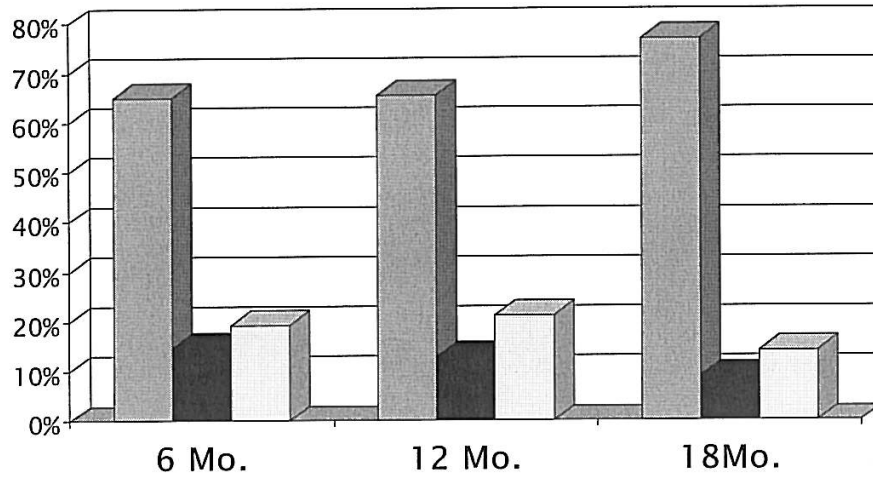




## Ergebnisse Evidenz-Checkbogen

6, 12 und 18 Monate nach Einschreibung (n = 134)

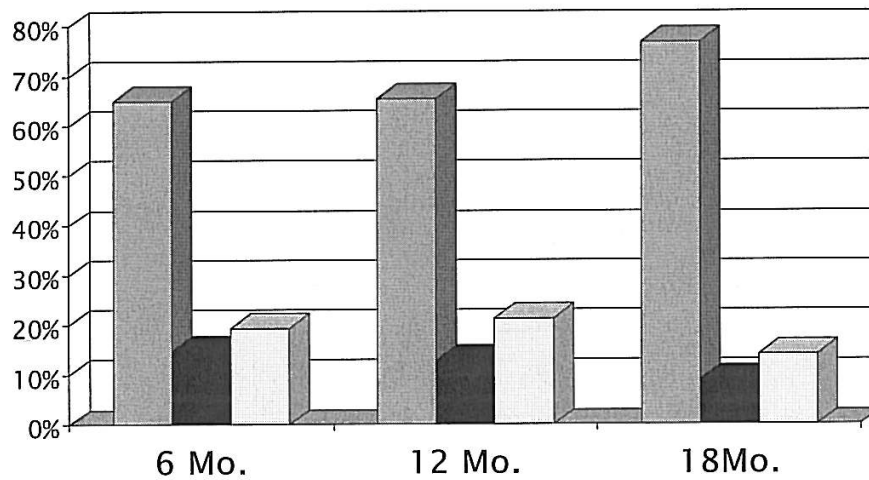
■ konform   ■ fehlender Step down   □ fehlender Step up



## Ergebnisse Evidenz-Checkbogen

6, 12 und 18 Monate nach Einschreibung (n = 134)

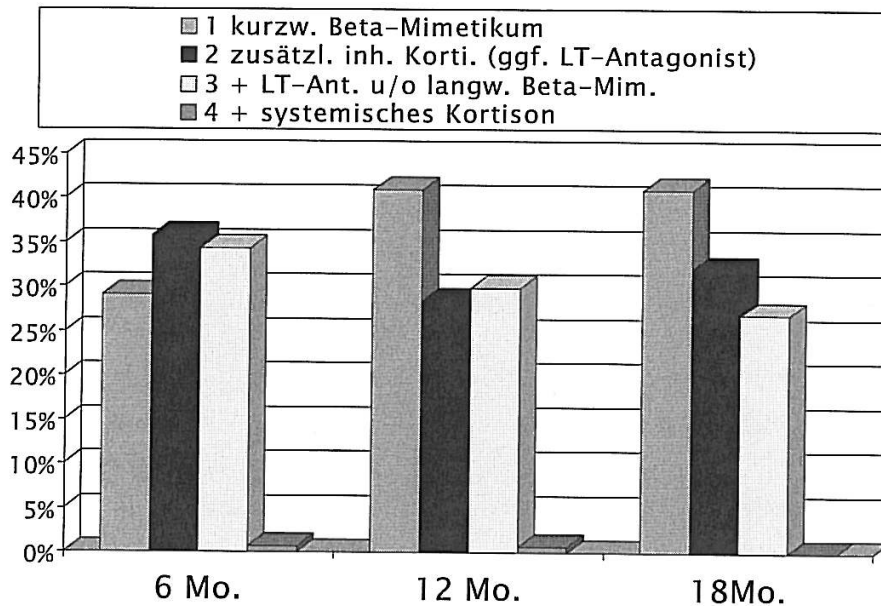
■ konform   ■ fehlender Step down   □ fehlender Step up



## Therapieintensität

(lt. Evidenzcheckbogen, n=134)

cjd



## Zusammenfassung

Aufgrund der o. g. Daten konnte eindeutig ein Verbesserungspotential im Management von Asthma-Patienten aufgezeigt werden.

Die Ausnutzung dieses Verbesserungspotential führte zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten, die primär von der aktuellen Symptommhäufigkeit abhängt.

Besonders hervorzuheben ist der hohe Grad an kompletter leitlinienkonformer Therapie bei der Behandlung der Asthma-Patienten durch die Ärzte innerhalb des IV-Vertrages.

cjd



cjd  
(

Vielen Dank



## **Asthmaschulungen für Eltern von Vorschulkindern – Multicenterstudie der AG Asthmaschulung (ASEV-Studie)**

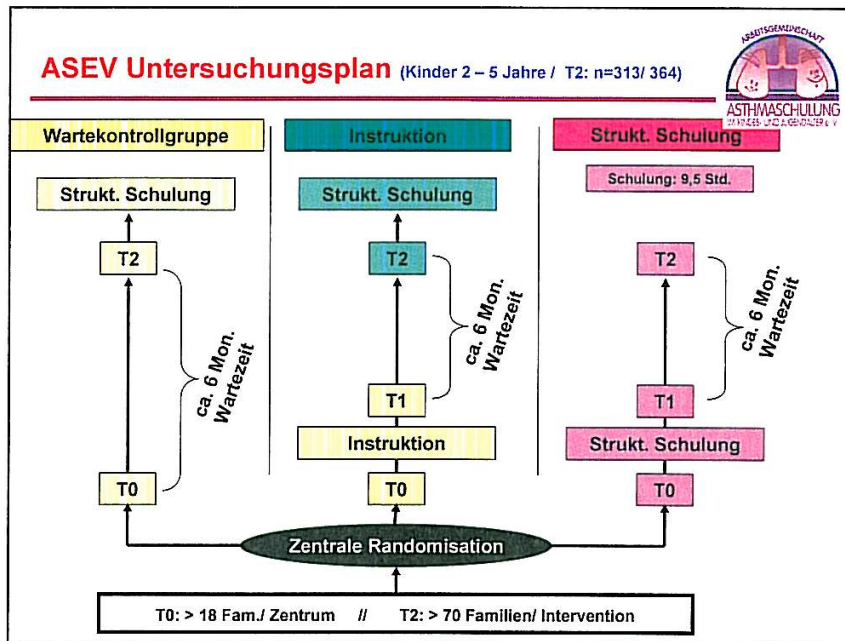
R. Szczepanski, R. Jaeschke, T. Spindler, J. Forster  
Osnabrück, Wangen, Freiburg

Asthmaschulungsteam Heltz, Stuttgart/ Asthmateam Blasius, Erlangen/ Atem los, Wesel/ Atempause, Bielefeld/ Aufwind, Hamburg/ Der Bunte Kreis, Augsburg/ FAAK, Köln/ IDM, Essen/ LuNikurs, Osnabrück/ Luftmobil, Vermold/ Praxis Dr. Bulle, Hückeswagen/ Praxte-LuNikurs, Neuss/ Pustebäume, Fürth/ Puste mal, Berlin/ TAK-TIK, Bielefeld/ WAAS, Würzburg

### **Fragestellung**



- Wie wirkt sich eine strukturierte, alters- und entwicklungsgemäße Asthmaschulung von Eltern von Kindern mit diagnostiziertem Asthma bronchiale im 3. bis 6. Lebensjahr auf
  - die Symptomatik,
  - die funktionellen Einschränkungen
  - und den Schweregrad der Erkrankung aus?
- Besteht ein Unterschied zwischen der Wirksamkeit einer strukturierten Schulung und einer Instruktion?



**Interventionen**

**Gruppe A: Wartekontrollgruppe**

- keine Intervention

**Gruppe B: Instruktion im Gespräch zwischen Arzt und Eltern**

- 1 Termin á 45-60 Min als Einzelinstruktion in Gruppe mit 6 bis 8 Familien
- verordnete Medikamente und Inhalierhilfen
- Notfallplan
- Information über die jeweils rezeptierte Medikamente

**Gruppe C: Strukturierte Schulung der Eltern**

- 8 Zeitstunden an 3-4 Terminen in Gruppen von 6 bis 8 Familien
- interdisziplinäres Schulungsteam
- etablierte Schulungsmaterialien
- pro Familie eine Einzeleinheit gemeinsam mit Kind und Eltern




Termin	Thema	Zeitraum für Patient
1 (7,5 Std.)	1.1. Begrüßung • Kennen lernen der TN • Erfahrungen, Erwartungen und Zielsetzungen	30 min
	1.2. Medizinische Information • Was ist Asthma (Obstruktion, chronische Entzündung) • Diagnostik • Selbsteinschätzung (z. B. Lungendefektiv) • Besonderheiten bei Vorschulkindern	60 min
	1.3. Auslöser und Auslöser- bzw. Anfallvermeidung • Allergien • Unspezifische Auslöser • Auslöservermeidung • Auslöser Sport/Bewegung	60 min
2 (7,5 Std.)	2.1. Therapie • Medikamente, Wirkungen, Nebenwirkungen • Notfallplan • Hyposensibilisierung • Rehabilitation • Behandlungsplan	90 min
	2.2. Inhalationsformen und -techniken (Vorstellung & eigene Erprobung) • Pulverinhalation • Inhalation mit Dosieraerosole • Inhalation mit Kompressionsvernebler • Tipps und Tricks zur Handhabung bei Vorschulkindern	60 min
3 (3 Std.)	3. Individuelle Inhalationsschulung für jedes Kind zusammen mit Eltern*	20 min je Familie
4 (7,5 Std.)	4.1. Grundsatzzinfo über Atemtherapie und Sport/Bewegung • Atemrheichernde Stellungen • Atemschuliken, Hustentechniken • Bedeutung von Sport und Bewegung	30 min
	4.2. Psychosoziale Aspekte • Krankheitsursache / Schuldgefühle • Geschwisterproblematik • Lebensplanung und krankes Kind • Freizeitspiele für alle Familienmitglieder • Erfahrungsaustausch & Diskussion • Entspannung	60 min
	4.3. Alltagsbewältigung & Erfahrungsrunde • Kindergärten, Urlaub, Rehabilitationsmaßnahmen, Rauchen, etc. • Eigenressourcen • Selbsthilfe • Alternative Therapien	30 min
	4.4. Offene Fragen, Themen, Diskussion, Abschluss	30 min

\* Dieser Einzeltermin ist fester Bestandteil der Schulung und somit für jede Familie ein obligatorischer Termin

## Asthma-Schulung für Eltern von Kindern im Vorschulalter

(Kinder 2 – 5 Jahre)

- Inhalt/ Methodik/ Didaktik wie für Eltern im Kinderkurs (5. – 7. Lj.)
- Gruppengröße 6 - 7 Elternpaare
- 9,5 Zeitstunden (= 12,67 UE)
- 4 Termine
- Team analog Kinderschulung



## Evaluationsinstrumentarien

Zielbereich	Evaluationsinstrument	T0	T1	T2
Therapieplan	Anzahl an Patienten mit schriftlichem Therapieplan (Dauertherapie/Notfall)	✓	✓	✓
Notfallhäufigkeit	Anzahl an Akutinterventionen (ambul./stationär)	✓		✓
Medikamente	Anzahl an Patienten mit antientzündlicher Dauertherapie gemäß NVL	✓		✓
Elternfehltag	Anzahl an asthmabedingten Elternfehltagen	✓		✓
Kinderfehltag	Anzahl an asthmabedingten Kindergartenfehltagen und anderen Fehltagen (Kinderturnen etc.)	✓		✓
Notfallverhalten	Fragebogen zum Notfallverhalten	✓	✓	✓
Inhalationsverhalten	Fragebogen zum Inhalationsverhalten	✓	✓	✓
Funktioneller Schweregrad	Fragebogen „Maß des funktionellen Schweregrades von Asthma bei Kindern“ (Rosier et al. 1994)	✓		✓

## Zielparameter



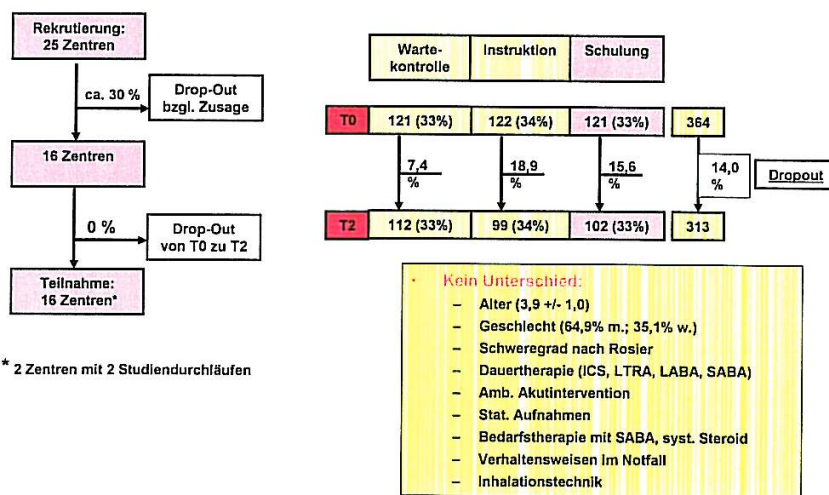
### Hauptzielparameter

entsprechend der DMP - Rechtsverordnung:

1. Anzahl an Patienten mit schriftlichem Therapieplan (Dauertherapie & Notfalltherapie)
2. Anzahl an Akutinterventionen (ambulant & stationär)
3. Anzahl an Patienten mit antientzündlicher Dauertherapie gemäß NVL

## Zentren/ teilnehmende Familien

T0: n=364/ T2=313

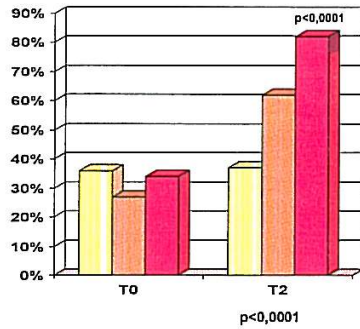




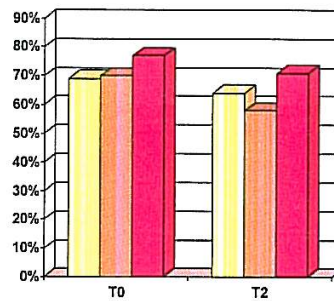
## Ergebnisse 1



- Wartekontrollgruppe
- Instruktion
- Schulung



Schriftl. Therapieplan Notfall  
(DMP)

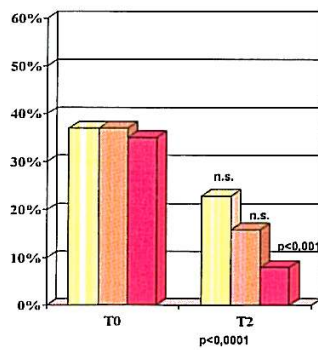


Dauertherapie mit ICS  
(DMP)

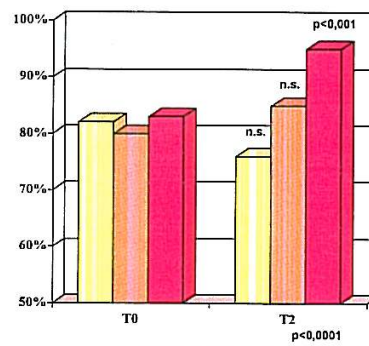
## Ergebnisse 2



- Wartekontrollgruppe
- Instruktion
- Schulung



Inadäquate Dauertherapie  
mit SABA

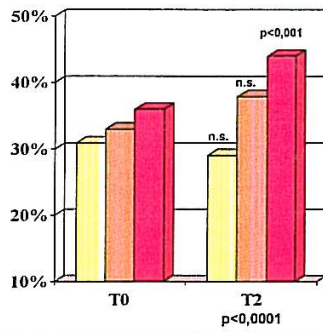


Bedarfstherapie  
mit SABA

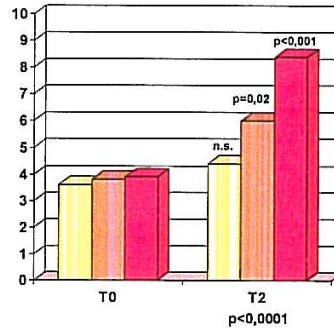
### Ergebnisse 3



- Wartekontrollgruppe
- Instruktion
- Schulung



Vorhandensein adäquate Bedarfstherapie: systemischen Steroide

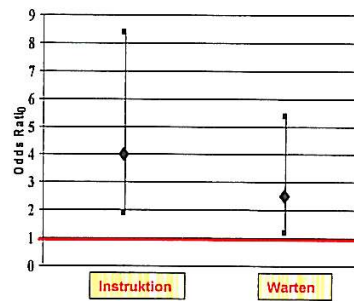
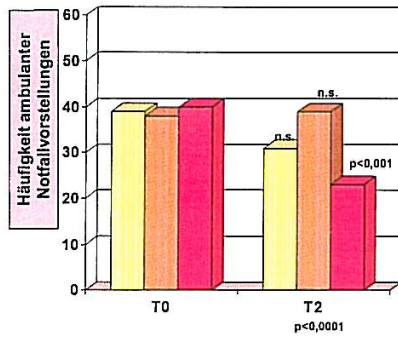


Anzahl genannter sinnvoller Verhaltensweisen

### Ambulante Notfallvorstellungen (DMP)



- Wartekontrollgruppe
- Instruktion
- Schulung



Schulungsgruppe = 1,0  
 Warten: 2,5x ↑ // Instruktion: 4,0 x ↑

Subgruppenanalyse:  
 Pat. mit höherem Schweregrad bei T0 (ICS):

## Zusammenfassung ASEV



### Zu T2 (nach 6 Monaten) Schulungsgruppe > Instruktion, Wartegruppe:

- Notfalltherapieplan häufiger vorhanden (DMP)
- Deutlich weniger Notfallvorstellungen bei Patienten mit höherem Schweregrad (ICS) (DMP)
- Inadäquate Dauertherapie mit  $\beta_2$ -Mimetika seltener
- Bedarfstherapie häufiger vorhanden
  - kurzwirksamen  $\beta_2$ -Mimetika, systemisches Steroid
- Deutlich besseres Notfallvermeidungsverhalten
- Bessere Inhalationstechnik
- Verminderung elterlicher Schlafstörungen
  - Anzahl geschulter Familien (DMP)

### Keine Effekte

- Anzahl Kinder mit ICS (Deckeneffekt?) (DMP)
- Kindergartenfehltag
- Berufliche Fehltage der Eltern
- Funktioneller Schweregrad (Rosier-Score)
- Anzahl stationäre Notfallaufnahme (Zahl zu klein) (DMP)

## Dankeschön an die Studienzentren



- Asthmateam Blasius, Erlangen
- Asthmaschulungsteam Heitz, Stuttgart
- Atem los, Wesel
- Atempause, Bielefeld
- Aufwind, Hamburg
- Der Bunte Kreis, Augsburg
- FAAK, Köln
- IDM, Essen
- Luftkurs, Osnabrück
- Luftmobil, Versmold
- Praxis Dr. Bulle, Hückeswagen
- Praxis-Luftkurs, Neuss
- Pustebblume, Fürth
- Puste mal, Berlin
- TAK-TIK, Bielefeld
- WAAS, Würzburg

### **A 1.3 GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG**

**Autoren:**

Trautmann, Marion, Dr.

Banik, Norbert, Dr.-Ing. Dr. rer. medic.

Lützelberger, Uwe

**Adresse:**

Uwe Lützelberger

GlaxoSmithKline GmbH & Co. Kg

Theresienhöhe 11

80339 München

## **Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG zum Vorbericht (Auftrag V06-02B, vom 17.06.2008, veröffentlicht am 01.07.08)**

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht „Wissenschaftliche Bewertung therapeutischer Interventionen bei Kindern von 2 bis 5 Jahren mit bronchialer Obstruktion“ (V06-02B) nimmt GlaxoSmithKline wie folgt Stellung:

### Vorbemerkung

GlaxoSmithKline ist Anbieter von Arzneimitteln mit dem in diesem Vorbericht untersuchten Wirkstoff Fluticasonpropionat<sup>a</sup>. Fluticasonpropionat ist in Deutschland bei Kindern ab Vollendung des vierten Lebensjahres zur Dauerbehandlung eines persistierenden Asthma bronchiale aller Schweregrade zugelassen. Ein Antrag auf Erweiterung der Indikation für die Altersgruppe ab zwei Jahren wurde am 09. Juli 2008 beim BfArM gestellt. In 22 europäischen Ländern besteht bereits die Zulassung für Fluticasonpropionat ab vollendetem ersten Lebensjahr.

Die Wirksamkeit von Fluticasonpropionat im Kleinkindalter ist Gegenstand vieler Untersuchungen, die jedoch wegen des vom IQWiG vorgegebenen Altersfensters nicht berücksichtigt wurden.

## **1 Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien**

### **1.1 Bewertung des Nutzens inhalativer Kortikosteroide hinsichtlich ihrer Verträglichkeit**

In seinem Vorbericht hat das IQWiG nur für zwei von 15 der im DMP Asthma etablierten Interventionen aus dem medikamentösen und nichtmedikamentösen Bereich Studien identifiziert, die es zur Bewertung des Nutzens und Schadens für Kinder zwischen dem beginnenden dritten Lebensjahr und dem vollendeten fünften Lebensjahr berücksichtigt hat.

Eine dieser Interventionen sind inhalative Kortikosteroide; die in die Bewertung aufgenommenen Studien wurden ausschließlich mit dem inhalativen Kortikosteroid Fluticasonpropionat geführt. In beiden Studien wurde als ein Verträglichkeitsparameter das Längenwachstum bzw. die Wachstumsgeschwindigkeit über den Zeitraum der Untersuchungen gemessen.

<sup>a</sup> Im Vorbericht wird die Kurzbezeichnung ‚Fluticason‘ verwendet, welche zwar in der Literatur breit verwendet wird, pharmakologisch jedoch insofern nicht korrekt ist, als das chemische Molekül Fluticason nicht die arzneilich wirksame Substanz darstellt. In dieser Stellungnahme bedienen wir uns deshalb der korrekten Bezeichnung des Arzneiwirkstoffs gemäß Wirkstoff-Definition nach §4 Abs.19 AMG (Fluticasonpropionat bzw. Fluticason-17-propionat).

- In der Studie mit 12wöchiger Behandlungsdauer (Wasserman et al.<sup>1</sup>) wurde die Wachstumsgeschwindigkeit zweier Behandlungen mit Fluticasonpropionat (88 bzw. 44 µg zweimal täglich) mit Plazebo verglichen; es ergab sich sowohl zwischen den beiden Dosierungen als auch zwischen Plazebo und aktiver Behandlung kein signifikanter Unterschied.
- In der Studie mit zweijähriger Interventionsdauer und einjähriger Nachbeobachtungsphase (Guilbert et al.<sup>2</sup>) wurde die mittlere Größe unter Fluticasonpropionat (88 µg zweimal täglich) mit Plazebo verglichen. Die nach zweijähriger Behandlung gemessene Differenz von 1,1 cm war im Wesentlichen bedingt durch die reduzierte Wachstumsgeschwindigkeit bei der Verum-Gruppe innerhalb des ersten Behandlungsjahres, dagegen erfolgte im zweiten Behandlungsjahr ein vergleichbares Wachstum der mit Kortikosteroid behandelten Kinder gegenüber Plazebo. Nach dreijähriger Gesamtbeobachtungszeit betrug der Unterschied noch 0,7 cm.

In der Abwägung der berücksichtigten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsdaten bewertet das IQWiG im Fazit den Nutzen inhalativer Kortikosteroide insbesondere bei Kindern mit gering ausgeprägter Symptomatik als äußerst begrenzt.

**Aus unserer Sicht wird das Fazit des IQWiG der Fragestellung nicht gerecht, was in Zusammenhang mit der durch die Einschlusskriterien vorgegebenen Studienselektion steht.** Für das inhalative Kortikosteroid Fluticasonpropionat wurde eine Vielzahl von Studien bei Kindern im Alter zwischen ein und 14 Jahren durchgeführt, in der das Wachstum im Vergleich zu Plazebo oder zu anderen Asthmatherapien wie Montelukast, Nedocromil, DNCG oder anderen inhalativen Kortikosteroiden über eine Behandlungsdauer von bis zu 24 Monaten untersucht wurde. Diese Studien, die vom IQWiG wegen des geforderten Alters der Patienten nicht berücksichtigt wurden, zeigten keine signifikante Wachstumsreduktion bei Dosen von Fluticasonpropionat bis zu 200 µg täglich (**Pedersen 2006<sup>3</sup>**).

In diesem Zusammenhang besonders berichtenswert halten wir die Studie von **Bisgaard 2004<sup>4</sup>**, in der sehr junge Patienten, nämlich 625 Kinder im Alter von ein bis drei Jahren mit leichten bis mittelschweren wiederholten Atembeschwerden über ein Jahr mit Fluticasonpropionat 100 µg zweimal täglich (entsprechend 88µg ex valve) oder mit DNCG (5 mg viermal täglich) im Randomisierungsverhältnis von 3:1 behandelt wurden. Mindestens 74% der in diese Studie eingeschlossenen Kinder befanden sich im Altersbereich zwischen 24 und 47 Monaten. Man beobachtete weder klinisch relevante Nebenwirkungen noch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Wachstumsraten zwischen den beiden Gruppen, so dass die Autoren der Publikation die erhobenen Daten als Bestätigung für die frühe Intervention mit inhalativen Kortikosteroiden bei jungen Kindern mit Giemen betrachteten.

#### Vorhersehbarkeit der Endkörpergröße

Da die Wachstumsgeschwindigkeit in unterschiedlichen Lebensphasen bei Kindern und Heranwachsenden differieren kann, sind Daten von Studien über ein oder zwei Jahre Beobachtungsdauer sicher nicht ausreichend für die Vorhersage des Langzeitwachstums

bis zum Erreichen der Endkörpergröße. Für Fluticasonpropionat liegen keine prospektiven Studien vor, in denen die Endkörpergröße als Endpunkt untersucht wurde. Allerdings sind Daten aus Studien vorhanden (Zitate aus Pedersen), in denen die Endkörpergröße von Asthma-Patienten mit inhalativer Kortikosteroid-Therapie (Beclometasondipropionat bzw. Budesonid) mit der von gesunden Kontrollen bzw. Asthma-Patienten ohne Kortikosteroid-Behandlung miteinander verglichen wurde. In keiner dieser Studien wurde ein Einfluss der Langzeitbehandlung mit inhalativen Kortikosteroiden auf die erreichte Endkörpergröße beobachtet. Das zu Beginn der Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden zwar zum Teil beobachtete verminderte Körperwachstum wurde offenbar bis zum Erreichen der Endgröße wieder ausgeglichen. Diese Beobachtung wird gestützt durch eine Real-Life Studie, in der das Wachstum von Kindern im Durchschnittsalter von sieben Jahren unter der Therapie mit Fluticasonpropionat oder Budesonid bis zu drei Jahren in einem flexiblen Step-down-Ansatz verfolgt wurde (**Anthracopoulos 2007**<sup>5</sup>). Sechs Monate nach Absetzen des inhalativen Kortikosteroids erfolgte eine Abschlussuntersuchung. In beiden Gruppen wurde nach einer Reduktion der Wachstumsgeschwindigkeit bei Messung nach den ersten sechs Monaten Therapie eine nachfolgende Zunahme des Wachstums beobachtet, die bis zum Ende der Studie anhielt. So geben die Ergebnisse ebenfalls Hinweise darauf, dass eine Hemmung des Wachstums unter Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden eher vorübergehend und nicht dauerhaft ist (weitere Publikationen hierzu z.B.: **Agertoft 2000**<sup>6</sup>; **CAMP-RG 2000**<sup>7</sup>).

Daher halten wir es für angemessen, diese Erkenntnisse im Fazit der Bewertung inhalativer Kortikosteroide entsprechend zu berücksichtigen.

## **1.2 Bewertung einiger Studien als „mit hohem Verzerrungspotential“ behaftet**

Aus den Diskussionen und Darstellungen zur Charakterisierung der Studien- und Publikationsqualität (siehe 5.2.1.2) erschließt sich unseres Erachtens nicht, weshalb die Studien **Wasserman 2006**<sup>1</sup> und **Guilbert 2006**<sup>2</sup> als auf Studienebene mit „hohem Verzerrungspotential“ behaftet eingeschätzt werden. **GSK bittet um genauere Ausführungen zur Begründung bzw. ggf. Korrektur dieser Charakterisierung.**

Da diese Charakterisierung bis hinein in das Fazit Konsequenzen für die Interpretation der in diesen konkreten Studien enthaltenen Evidenz besitzt, ist dies von wesentlicher Bedeutung für die gesamte vorliegende Bewertung.

## **1.3 Ausschlusskriterium A3 „technische Dublette“**

Es wurde ein Ausschlusskriterium A3 „technische Dublette“ definiert und basierend auf dieser Definition die Studie **Roorda 1999**<sup>8</sup> aus dem potenziellen Studienpool für die Bewertung inhalativer Kortikosteroide ausgeschlossen. Diese Studie ist eine GSK-Studie und unter der Kennung „FLTB3017“ im öffentlichen GSK-Studienregister<sup>9</sup> enthalten. GSK konnte im Vorbericht nicht erkennen, welche eingeschlossene oder betrachtete und dann

aus anderen Gründen ausgeschlossene Studie die Dublette zu Roorda et al. 1999/ FLTB3017 darstellt.

**GSK bittet deshalb darum, dies zu klären und ggf. die Studie Roorda et al. 1999/ FLTB3017 wieder in den Pool der für inhalative Kortikosteroide potenziell geeigneten Studien einzugliedern.**

#### **1.4 Interpretationen zum Teilziel 2**

In der Darstellung der Ergebnisse (5.4.3) sowie im Fazit (7.) wird auf das Teilziel 2 dieser Bewertung eingegangen. Da nach den Ein- und Ausschlusskriterien keine Studienevidenz für dieses Teilziel identifiziert werden konnte, beruhen die hier gegebenen Einschätzungen offensichtlich auf anderer als Studienevidenz. GSK würde gern diese Evidenz zitiert und näher erläutert finden.

Die bisher gezogene Schlussfolgerung (S. 93), nämlich bei nicht vorliegender Evidenz eher auf das Nicht-Vorhandensein einer Effektmodifikation einer der untersuchten Interventionen zu schließen als auf deren Vorhandensein, ist methodisch sehr fragwürdig, sofern nicht anderweitige Evidenz dies begründet.

Im Fazit wird diese Behauptung ebenfalls unzutreffenderweise auf die „medikamentösen Interventionen“ eingeschränkt – vielleicht ein Hinweis darauf, dass es zu den medikamentösen Interventionen hier anderweitige, bisher nicht zitierte Evidenz außerhalb von Studien gibt, die dem IQWiG zur Interpretation zur Verfügung stand.

Im Kapitel 6.1.2 werden mögliche Aussagen zum Teilziel 2 ausführlich und differenzierter diskutiert. Jedoch wird auch hier für die schließlich ins Fazit übernommene Aussage (siehe Kapitel 7, S. 101) nur Studienevidenz zitiert, die nicht die Ein- /Ausschlusskriterien für Teilziel 2 erfüllten.

**Es ist GSK wichtig, aus methodischen und inhaltlichen Gründen hier nochmals zu verdeutlichen, dass bei Nicht-Vorhandensein von Evidenz in einer Bewertung nicht der Schluss auf „Evidenz für Nicht-Vorliegen eines Effektes“ gezogen werden darf.** Dies gehört ebenfalls zu den Grundlagen der Arbeitsweise des IQWiG (siehe Methodenpapier 3.0).

Die getroffene Aussage zu Teilziel 2 sind im vorliegenden Bewertungskontext von herausragender Bedeutung, als sich doch nach den Ausführungen der Ziele der Untersuchung nur bei bestätigter Annahme 2a („keine Effektmodifikation einer Intervention innerhalb des relevanten Altersintervalls auf die Prognose“) der Auftrag dieser Bewertung allein mit Ergebnissen zu Teilziel 1 beantworten lässt (siehe Kapitel 2, S. 6). In der gegenwärtigen Form und ohne Vorliegen einer erkennbaren Evidenzgrundlage scheint die getroffene Aussage zu Teilziel 2 eher spekulativ.



## 2 Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Eine von GSK durchgeführte und unseres Erachtens hier relevante Studie wurde bisher nicht identifiziert, obwohl sie publiziert und ebenfalls im öffentlich zugänglichen GSK-Studienregister<sup>9</sup> zu finden ist. Es handelt sich um die Studie FAS30009, publiziert unter:

**Bisgaard 2004** (Bisgaard H. et al. „Twelve months safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. Pediatrics, 113 [2004]; e87-e94.)<sup>4</sup>

Diese Studie, auf welche wir bereits im Abschnitt 1.1. dieser Stellungnahme eingegangen sind, muss nach Auffassung von GSK in den Pool der für diese Untersuchung potenziell relevanten Studien einbezogen werden.

## 3 Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität

Wir verweisen der guten Ordnung halber nochmals an dieser Stelle auf die bereits in Abschnitt 1.1. dieser Stellungnahme im dortigen Zusammenhang erwähnten Publikationen (siehe dort).<sup>3 5 6 7</sup>

## 4 Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

### 4.1 Handhabung des Altersbereichs für in die wissenschaftliche Bewertung einbezogene bzw. separat gewürdigte Evidenz

Laut Berichtsplan und Vorbericht sollen Kinder zwischen 2. und 5. Lebensjahr berücksichtigt werden (der Vorbericht spezifiziert „vom beginnenden 3. bis zum vollendeten 5. Lebensjahr“). Aus dieser Angabe könnte man genauer ableiten, dass Kinder vom 24. (inklusive) bis zum 60. Lebensmonat (exklusive) unmittelbar betrachtet werden sollen.

Es wurde die Regel aufgestellt, dass nur Studien, in denen mindestens 80% der Kinder zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses exakt innerhalb dieses Altersintervalls lagen, in dieser Bewertung betrachtet wurden (siehe 4.1.7, Kriterium E1). Gleichzeitig wurde die Mindestdauer einzubeziehender Studien auf 12 Wochen festgesetzt (E7).

Aufgrund der identifizierten Evidenzbasis wurde später eine Kategorisierung der Studien bezüglich der Einhaltung des Kriteriums E1 vorgenommen, wonach nun auch Studien, für die dieses Kriterium nach einer Abschätzung mit bestimmten Verteilungsannahmen als eingehalten betrachtet werden kann (Kategorie B) bzw. vermutlich nicht mit 80% eingehalten wurde oder dies unklar bleibt (Kategorie C), im Vorbericht bzw. im Anhang desselben zumindest zusammenfassend dargestellt werden. Nur diejenigen Studien, die E1 definitiv erfüllen, bilden die Kategorie A und werden als relevant für das Fazit des Vorberichts eingestuft. Für die Kategorien B und C gilt als zusätzliches Kriterium, dass der Mittelwert des Alters der eingeschlossenen Kinder im Bereich von E1 liegen musste.

Es erscheint GSK hier diskussionswürdig, ob diese strikte Regel bei so relativ dünner Evidenzbasis sinnvoll ist. Abgesehen von der „80%-Regel“ könnte man ja weiterhin über die exakten Altersgrenzen in Lebensmonaten, die dafür Anwendung finden sollten diskutieren. Anlass dazu gibt neben den fraglichen physiologischen Hintergründen zumindest die Mindeststudiendauer der einbezogenen Studien, um die man sich das Intervall in beiden Richtungen, zumindest aber „nach oben“ erweitert vorstellen könnte (resultierender Altersrange für E1: 21. bis 63. Lebensmonat oder 24. bis 63. Lebensmonat). Damit würden vermutlich mehr Studien in die Bewertung Eingang finden.

Auf der Grundlage dieser methodischen Überlegungen zur Anwendung einer strikten Rate an Kindern im Studienkollektiv mit einer strikten Altersbegrenzung (gegenwärtiges Kriterium E1) **schlägt GSK vor, für den um die Studiendauer erweiterten Altersbereich keine Unterscheidung beim Einbezug in die Bewertung zwischen den bisherigen Kategorien A und B vorzunehmen** (folglich beide komplett einzubeziehen) und lediglich die bisherige Kategorie C, wie bisher vorgeschlagen, separat zu würdigen.

Außerdem scheint GSK eine Überprüfung der Einordnung der Studien **Robertson 2007**<sup>10</sup> und **Stevens 2002**<sup>11</sup> angebracht; beide sollten nach Auffassung von GSK in die bisherige Kategorie „B“ aufgenommen werden.

## Quellenverzeichnis

---

- <sup>1</sup> **Wasserman 2006:** Wasserman RL, Baker JW, Kim KT, Blake KV, Scott CA, Wu W, et al. Efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate chlorofluorocarbon in 2- to 4-year-old patients with asthma: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology* 2006; 96(6): 808-18.
- <sup>2</sup> **Guilbert 2006:** Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *New England Journal of Medicine* 2006; 354(19): 1985-97.
- <sup>3</sup> **Pedersen 2006:** Pedersen S. Clinical Safety of Inhaled Corticosteroids for Asthma in Children. An Update of Long-Term Trials. *Drug Safety* 2006; 29 (7): 599-612
- <sup>4</sup> **Bisgaard 2004:** Bisgaard H, Allen D, Milanowski J, Kalev I, Willits L, Davies P. Twelve-Month Safety and Efficacy of Inhaled Fluticasone Propionate in Children Aged 1 to 3 Years With Recurrent Wheezing. *Pediatrics* 2004;113:e87–e94.
- <sup>5</sup> **Anthracopoulos 2007:** Anthracopoulos M, Papadimitriou A, Panagiotakos DB, Syridou G, Giannakopoulou E, Fretzayas A, Nicolaidou P, Priftis KN. Growth Deceleration of Children on Inhaled Corticosteroids Is Compensated for After the First 12 Months of Treatment. *Pediatr Pulmonol.* 2007; 42:465–470.
- <sup>6</sup> **Agertoft 2000:** Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 1064-9
- <sup>7</sup> **CAMP-RG 2000:** Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 1054-63.
- <sup>8</sup> **Roorda 1999:** Roorda RJ, Mezei G, Bisgaard H, Maden C. Response of pre-school children with asthma symptoms to inhaled fluticasone propionate: results from two multicentre studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(3 Pt 2): 139.
- <sup>9</sup> GlaxoSmithKline, Clinical Study Register. [www.gsk.com](http://www.gsk.com).
- <sup>10</sup> **Robertson 2007:** Robertson CF, Price D, Henry R, Mellis C, Glasgow N, Fitzgerald D et al. Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(4): 323-329.
- <sup>11</sup> **Stevens 2002:** Stevens CA, Wesseldine LJ, Couriel JM, Dyer AJ, Osman LM, Silverman M. Parental education and guided self-management of asthma and wheezing in the pre-school child: a randomised controlled trial. *Thorax* 2002; 57(1): 39-44.

## **A 1.4 MSD Sharp & Dohme GmbH**

### **Autoren:**

Lang, Thomas, Dr. med.

Krobot, Karl J., Dr. med.

Zeiner, Eberhard, Dr. med.

Hens, Claudia

Scheuringer, Monika, Dr. hum. biol.

### **Adresse:**

Dr. med. Karl J. Krobot

MSD Sharp & Dohme GmbH

Lindenplatz 1

85540 Haar

**Auftragsnummer: V06-02B**

Wissenschaftliche Bewertung therapeutischer Interventionen bei Kindern von 2 bis 5 Jahren mit bronchialer Obstruktion

Wir nehmen wir folgt Stellung.

## **1. Fehlende Berücksichtigung der Bisgaard-Studie im Fazit**

Die Studie<sup>1</sup> wird im Vorbericht diskutiert, aber mit folgender Begründung vom Fazit ausgeschlossen: "In der in die Auswertung einbezogenen Studie Bisgaard 2005 zu Montelukast sind ca. 45 % der Kinder mit inhalativen Kortikosteroiden vorbehandelt. Die Symptomatik war unter der zusätzlichen Gabe von kurzwirksamen Sympathomimetika gut kontrolliert. Diese Kinder erfüllen nicht die gemäß der deutschen Zulassung geforderten Kriterien" (S. 56).

MSD sieht darin ein Mißverständnis, denn das vorgebrachte Argument bezieht sich auf die Indikation als Zusatztherapie zu inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und nicht auf die Anwendung als Monotherapie wie es in der Bisgaard-Studie der Fall war:

1. Zusatztherapie: "SINGULAIR® ist indiziert als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden, das mit einem inhalativen Kortikoid nicht ausreichend behandelt und das durch die bedarfsweise Anwendung von kurzwirksamen  $\beta$ -Sympathomimetika nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann".
2. Monotherapie: "SINGULAIR® kann auch eine Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Kortikosteroiden bei Patienten zwischen 2 und 14 Jahren mit leichtem persistierenden Asthma sein, die in letzter Zeit keine schwerwiegenden, mit oralen Kortikoiden zu behandelnden Asthmaanfällen hatten und zeigten, dass sie nicht imstande sind, inhalative Kortikosteroide anzuwenden."<sup>2</sup>

Bezüglich des o. g. Monotherapie-Kriteriums, die Patienten müßten außer Stande sein, ICS anzuwenden, stimmen wir mit den Autoren des Vorberichtes überein: "Die 2. Gruppe der Zulassung beinhaltet Kinder, die nicht mit inhalativen Kortikosteroiden behandelt werden können, da dies aus technischen Gründen nicht möglich ist. Eine Effektmodifikation gegenüber nicht vorbehandelten Kindern ist bei dieser Gruppe eher unwahrscheinlich" (S. 97).

In Verbindung mit den Allgemeinen Methoden 3.0<sup>3</sup>, S. 44 "als anwendbar sind die Ergebnisse von Studien außerhalb des Zulassungsstatus dann anzusehen, wenn hinreichend sicher plausibel oder nachgewiesen ist, dass die Effektschätzer patientenrelevanter Endpunkte nicht wesentlich durch das betreffende Merkmal der Zulassung (z. B. geforderte Vorbehandlung) beeinflusst werden" sind die Ergebnisse der Bisgaard-Studie auf die Fragestellung anwendbar und ins Fazit einzuschließen.

## **2. Fehlende Berücksichtigung der Knorr-Studie wegen Alter**

Die Studie<sup>4</sup> wurde komplett ausgeschlossen, da ca. 25% der Kinder bei Randomisierung in ihrem 6. Lebensjahr waren.

Das in Anlage 1 visualisierte EMEA-Schema unterscheidet zunächst nach kindlichen Entwicklungsstufen und eine Stufe tiefer nach Präferenzen bzgl. der

**Auftragsnummer: V06-02B**

Wissenschaftliche Bewertung therapeutischer Interventionen bei Kindern von 2 bis 5 Jahren mit bronchialer Obstruktion

Darreichungsform<sup>5, 6</sup>. Dem Schema kann insbesondere entnommen werden, daß kein Rational für eine Unterscheidung von Vorschulkindern zwischen dem 2. und dem 6. Geburtstag ableitbar ist.

Gleichwohl belegt MSD durch adäquate wissenschaftliche Untersuchung den Nutzen von Montelukast für Kinder unter bzw. über 5 Jahren (Anlage 2). Das subgruppenbildende Merkmal (Alter) war vor Randomisierung erhoben.

Die Ergebnisse sind somit auf 2- bis 5-jährige Kinder anwendbar und die Studie in den Bericht und ins Fazit einzuschließen.

### **3. Fehlende Berücksichtigung der Robertson-Studie wegen Alter**

Die Studie<sup>7</sup> wurde komplett ausgeschlossen, da der Anteil der Kinder, die unter 5 Jahre alt waren, nicht abgeschätzt werden konnte.

MSD belegt durch adäquate wissenschaftliche Untersuchung, dass keine Interaktion nach Alter im primären Endpunkt besteht (Anlage 3). Diese Subgruppenanalyse hinsichtlich des 6. Geburtstages war a priori geplant und Bestandteil des Studienprotokolls. Das subgruppenbildende Merkmal (Alter) war vor Randomisierung erhoben.

Nach dem EMEA-Schema sind Ergebnisse für Kinder zwischen dem 2. und dem 6. Geburtstag auf Kinder zwischen dem 2. und 5. Geburtstag anwendbar. Die Studie ist somit in den Bericht und ins Fazit einzuschließen.

### **4. Zusammenfassung**

- Wir teilen die Auffassung der Autoren des Vorberichtes, dass bezüglich der Fertigkeit, ICS anwenden zu können, eine Effektmodifikation unwahrscheinlich ist.
- Bezüglich des Alterskriteriums (Beginn des 3. bis Vollendung des 5. Lebensjahres) empfehlen wir, das in Anlage 2 visualisierte EMEA-Schema zugrundezulegen, welches zunächst nach kindlichen Entwicklungsstufen und eine Stufe tiefer nach Präferenzen bzgl. der Darreichungsform unterscheidet. Dem Schema kann insbesondere entnommen werden, dass kein Rational für eine Unterscheidung von Kindern zwischen dem 2. und dem 6. Geburtstag ableitbar ist und folglich Interaktionstests innerhalb dieses Altersbandes auch nicht veranlaßt erscheinen.
- Gleichwohl weisen wir den Nutzen von Montelukast für Kinder zwischen dem 2. und 5. Geburtstag einerseits und zwischen dem 5. und 6. Geburtstag andererseits für die Knorr-Studie formal nach.
- Auch belegen wir die Homogenität der Effekte für Kinder zwischen dem 2. und 6. Geburtstag einerseits und zwischen dem 6. und 15. Geburtstag andererseits für die Robertson-Studie.
- Aus dem Vorgenannten ergibt sich, daß die Ergebnisse dieser drei Studien hoher Qualität (Bisgaard, n=549; Robertson, n=220; Knorr, n=689) für die Fragestellung anwendbar und damit in den Bericht bzw. ins Fazit einzuschließen sind. Alles andere wäre eine Mißachtung der Beiträge dieser Kleinsten und ihrer Eltern zur Asthmatherapie in dieser Altersklasse.

**Auftragsnummer: V06-02B**

Wissenschaftliche Bewertung therapeutischer Interventionen bei Kindern von 2 bis 5 Jahren mit bronchialer Obstruktion

## **5. Anlagen**

Anlage 1 - Darstellung der empfohlenen Alterseinteilung der European Medicines Agency (EMA) in klinischen Studien mit Kindern relativ zur Altersspanne des Auftrags

Anlage 2 - Auswertung der Studie von Knorr 2001, stratifiziert nach den Altersgruppen 'Beginn des 3. Lebensjahres bis Vollendung des 5. Lebensjahres' und 'Beginn des 5. Lebensjahres und älter'

Anlage 3 - Auswertung der Studie von Robertson 2007, stratifiziert nach den Altersgruppen '2-5 Jahre' und '6-14 Jahre'

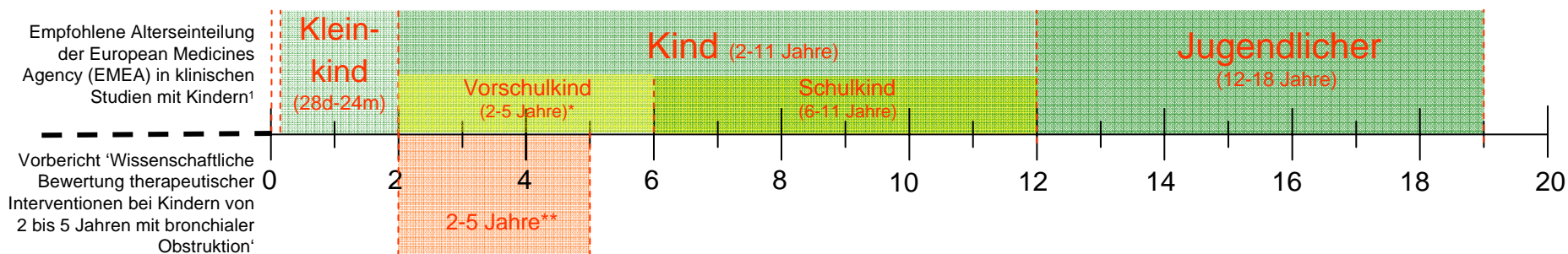
## **6. Referenzen**

1. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:315-22.
2. Singulair® (Montelukast) Fachinformation: MSD SHARP&DOHME GMBH, 85540 Haar; März 2008.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 3.0 vom 27.05.2008. [http://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_3\\_0.pdf](http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf); 2008.
4. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001;108:E48.
5. CHMP/PEG/194810/2005. Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population. download 17.7.2008; <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/19481005en.pdf>.
6. CHMP/ICH/2711/99. ICH Topic E 11. Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population (CPMP/ICH/2711/99). download 17.7.2008; <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/271199en.pdf>.
7. Robertson CF, Price D, Henry R, et al. Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:323-9.

# Anlage 1

Darstellung der empfohlenen Alterseinteilung der European Medicines Agency (EMA) in klinischen Studien mit Kindern relativ zur Altersspanne des Auftrags





\*die Altersgrenze '5 Jahre' umfasst die Altersspanne von 5.00 bis 5.99 Jahre

\*\*die Altersgrenze '5 Jahre' bezieht sich auf die Vollendung des 5. Lebensjahres

<sup>1</sup>CHMP/PEG/194810/2005. Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population. download: 17.7.2008;  
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/19481005en.pdf>.

CPMP/ICH/2711/99. ICH Topic E 11. Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population.

Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population (CPMP/ICH/2711/99). download: 17.7.2008;  
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/271199en.pdf>.

## Anlage 2

Auswertung der Studie von Knorr 2001, stratifiziert nach den Altersgruppen 'Beginn des 3. Lebensjahres bis Vollendung des 5. Lebensjahres' und 'Beginn des 5. Lebensjahres und älter'

**MEMO**

**TO:** Felicia Allen-Ramey  
Karl Krobot  
Monika Scheuringer  
Tao Fan  
George Philip

**FROM:** Arlene Swern **DEPT:** BARDS

**Date:** July 28, 2008

**Objective:** Subgroup analyses by age (<5, 5+) (Knorr 2001)

---

The Knorr 2001 study (MRL Protocol MK-0476-072) was a randomized double-blind, multinational study in which 689 patients aged 2-5 years were randomized to 12 weeks of treatment with montelukast (n=461) or placebo (n=228). To determine whether the treatment effect of montelukast was consistent across subgroups by age and in particular, to explore the efficacy of montelukast in patients under 5 years of age versus 5 and above<sup>1</sup>, patients were divided into two age subgroups by reported age in years, at time of randomization. Actual birth date is not available for this study. Patients were grouped into two subgroups: age less than 5 years (< 5) versus age 5 years and above (5+). Approximately 75% of patients in the study were under 5 (Table 1).

To assess the effect of subgroup, analyses were conducted within the two age subgroups as above. For each endpoint, analyses were conducted using an intention-to-treat approach, including all patients with a baseline measurement and at least 1 post randomization measurement available for all efficacy end points. An analysis-of-variance model with terms for treatment, study center and stratum (concomitant medication use: inhaled/nebulized corticosteroid use, cromolyn use, or none) was used to estimate treatment group means and between-group differences and to construct 95% confidence intervals. Least square means and the associated 95% confidence interval for the difference (Montelukast-Placebo) within the two subgroups are reported. Fisher's exact test was used for between-group comparisons of the percent of patients using oral corticosteroid rescue and the percent of patients with at least one asthma attack. The percentage of patients and associated p-values are reported within the two age subgroups. Multiple endpoints were analyzed but because of the exploratory nature of the analysis, no adjustment for multiplicity was made.

Additionally, the homogeneity of the subgroup by treatment effect for each endpoint was assessed by treating the two subgroups as if they were two different studies and calculating the  $I^2$  statistic for heterogeneity. Results were confirmed in the overall analysis of variance model by adding the subgroup by treatment interaction to the overall model.

Analyses for the exploratory endpoints within age subgroups are summarized in Tables 2 and 3 below. The  $I^2$  statistic, the test for heterogeneity is well within the low range for all endpoints in Table 2, supporting the assumption of a homogeneous treatment effect within the two age

---

<sup>1</sup> Nine patients were 6 years old at randomization, 8 patients turned 6 between pre-study and randomization visits, one 6 year old's age was erroneously reported as 5 years at the pre-study visit.

subgroups. Analyses for the daytime asthma symptom score and the nighttime asthma symptom score are summarized in Table 3. The  $I^2$  statistic indicates a high level of heterogeneity. The change in both the daytime symptom score and the nighttime symptom score on montelukast, is similar in the two age groups. The heterogeneity seems to be caused by an improvement in symptoms in the placebo group for patients 5 and older for both endpoints, which is similar in magnitude to the improvement for patients on montelukast.

**Conclusion:** Montelukast produced significant improvement compared with placebo in several parameters of asthma control in children less than age 5 and in children age 5 and above.

Table 1

Age Group by Treatment Group (Knorr, 2002)

Age Group	Montelukast	Placebo	Total
	# (%)	# (%)	# (%)
<5	349	170 (74.6)	519 (75.3)
5+	112	58 (25.4)	170 (24.7)
Total	461 (100.0)	228 (100.0)	689 (100.0)

Table 2

Analysis of endpoints without baseline measurement by age subgroups  
(Modified Intention-to-Treat Approach)

<b>Endpoint</b>	<b>Montelukast</b>		<b>Placebo</b>		<b>LS Mean Difference (95% CI)</b>
	<b>N</b>	<b>Mean value*</b>	<b>N</b>	<b>Mean value*</b>	
<b>Days with daytime asthma symptoms (%) (I<sup>2</sup>=0%)<sup>†</sup></b>					
Age <5	347	59.12	169	64.85	-6.94( -12.02, -1.85)
Age 5+	111	59.12	58	60.68	-6.26( -17.01, 4.49)
<b>Days with β-agonist use (%) (I<sup>2</sup>=0%)</b>					
Age <5	349	49.13	170	55.25	-7.75( -12.15, -3.35)
Age 5+	112	50.39	58	53.10	-3.39( -13.40, 6.61)
<b>Patients requiring oral corticosteroid rescue (%) (I<sup>2</sup>=0%)</b>					
Age <5	349	19.48	170	27.65	p-value .042
Age 5+	112	17.86	58	29.31	.116
<b>Patients experiencing ≥1 asthma attack (%) (I<sup>2</sup>=0%)</b>					
Age <5	349	26.93	170	32.94	p-value 0.180
Age 5+	112	25.00	58	31.03	0.467
<b>Days without asthma (%) (I<sup>2</sup>=0%)</b>					
Age <5	348	34.49	169	26.86	9.07( 4.13, 14.00)
Age 5+	111	34.08	58	32.60	6.09( -5.18, 17.37)
<b>Physician global evaluation score (I<sup>2</sup>=18%)</b>					
Age <5	344	1.08	167	1.30	-0.24( -0.47, -0.01)
Age 5+	109	1.18	57	1.60	-0.54( -1.02, -0.07)
<b>Caregiver global evaluation score (I<sup>2</sup>=0%)</b>					
Age <5	339	0.98	164	1.10	-0.16( -0.39, 0.07)
Age 5+	109	0.93	55	1.18	-0.22( -0.65, 0.21)

Table 2

Analysis of endpoints without baseline measurement by age subgroups  
(Modified Intention-to-Treat Approach)

Endpoint	Montelukast		Placebo		LS Mean Difference (95% CI)
	N	Mean value*	N	Mean value*	
<b>Average global evaluation score (I<sup>2</sup>=0%)</b>					
Age <5	344	1.04	168	1.21	-0.20( -0.41, 0.02)
Age 5+	109	1.06	57	1.44	-0.42( -0.85, 0.01)
† I <sup>2</sup> statistics for heterogeneity between subgroups.					
* Global evaluations were performed at the end of the treatment period. All other endpoints are mean values during treatment					

Table 3

Change from baseline in endpoints averaged over the 12 weeks of treatment by age subgroups  
(Modified Intention-to-Treat Approach)

Endpoint	Montelukast Mean			Placebo Mean			LS Mean Difference in Change from Baseline	
	N	Baseline	Change from Baseline	N	Baseline	Change from Baseline	LSMean	95% CI
<b>Daytime asthma symptom score (%) (I<sup>2</sup>=83%)<sup>†</sup></b>								
Age<5	347	0.99	-0.38	169	0.92	-0.23	-0.18	( -0.28, -0.09)
Age 5+	111	0.95	-0.34	58	1.05	-0.36	0.10	( -0.10, 0.29)
<b>Nighttime asthma symptom score (%) (I<sup>2</sup>=81%)</b>								
Age<5	278	1.19	-0.47	139	1.20	-0.33	-0.19	( -0.30, -0.08)
Age 5+	89	1.16	-0.44	50	1.22	-0.47	0.17	( -0.12, 0.45)

<sup>†</sup> I<sup>2</sup> statistics for heterogeneity between subgroups.

# Anlage 3

Auswertung der Studie von Robertson 2007, stratifiziert nach den Altersgruppen '2-5 Jahre' und '6-14 Jahre'



**MEMO**

<b>TO:</b> Felicia C Allen-Ramey Karl Krobot Monika Scheuringer Tao Fan George Philip William Malbecq	<b>LOC:</b> WPP Germany Germany WSN UGP Brussels	
<b>FROM:</b> Marie-Pierre Malice	<b>DEPT:</b> BARDS	<b>LOC:</b> Brussels
<b>SUBJECT:</b> Subgroup analyses by age (2-5 yrs vs. 6-14 yrs) (Robertson 2007)		<b>DATE:</b> July 22, 2008

**Robertson's Study : Short-course Montelukast for intermittent asthma in children**

The primary outcome measure in this study was the total unscheduled acute health care resource utilization (HRU) specific for asthma, which included unscheduled visits to a general practitioner (GP), a specialist pediatrician, an emergency department, and admission to hospital in 2 to 14 year old children with intermittent asthma over a 12-month period. The analysis of the predefined subgroups showed the similarity of efficacy for age, sex, immunoglobulin E, family history of asthma, rhinitis history of asthma, rhinitis history, and number of episodes in previous year (see figure below).

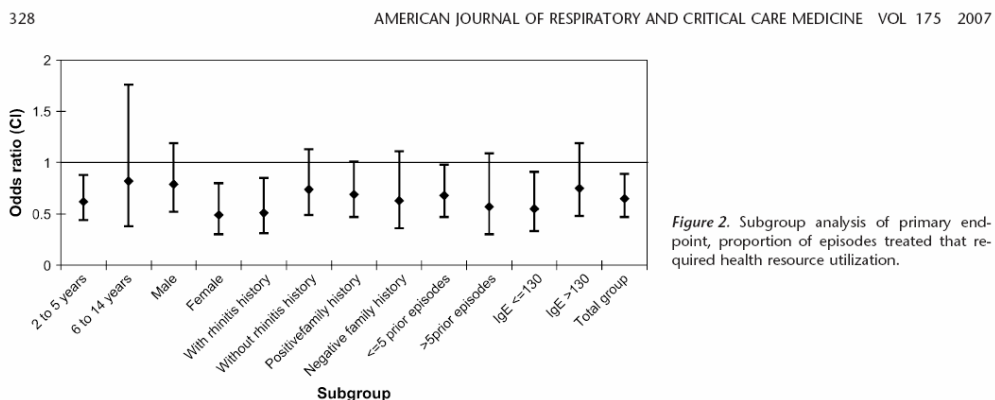


Figure 2. Subgroup analysis of primary end-point, proportion of episodes treated that required health resource utilization.

Overall, 162 (80%) of 202 patients in the study were 2 to 5 years old. The homogeneity of the subgroups was assessed for the subgroups '2 to 5 years' and '6 to 14 years' using the data on page 86 in the study report (see table below). In addition we calculated the  $I^2$  statistic for heterogeneity by treating the two subgroups as if they were two

different studies. For the calculation we used Stata/SE 10.0 and Comprehensive Meta Analysis Version 2.2.

Table IV-33. Subgroup Analysis for proportion of episodes treated resulting in HRU

		Montelukast	Placebo
<b>Age</b>			
2 to 5 years	No of episodes with HRU	87	109
	Total no. of episode treated with study medication	294	270
	Odds-ratio for HRU	0.62 (0.44 to 0.88)	
6 to 14 years	No of episodes with HRU	17	25
	Total no. of episode treated with study medication	51	66
	Odds-ratio for HRU	0.82 (0.38 to 1.76)	

The p-value for treatment-by-subgroup interaction is 0.517 and the  $I^2$  statistic for heterogeneity is 0%.

**Conclusion:** There is no indication that the treatment effect of montelukast on the rate of acute health care resource utilization (HRU) over a 12-month period differs between patients aged 2 to 5 years vs. those aged 6 to 14 years.

## **A 1.5 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.**

### **Autoren:**

Wahler, Steffen, Dr. med.

Heinen-Kammerer, Tatjana, Dr.

Thole, Henning

### **Adresse:**

Dr. Tatjana Heinen-Kammerer

VFA

Hausvogteiplatz 13

10117 Berlin

**Stellungnahme zum Vorbericht  
"Wissenschaftliche Bewertung therapeutischer  
Interventionen bei Kindern von 2 bis 5 Jahren mit  
bronchialer Obstruktion" Auftrag V06-02 B****Einleitung und Problemstellung**

Am 01. Juli 2008 wurde der Vorbericht "Wissenschaftliche Bewertung therapeutischer Interventionen bei Kindern von 2 bis 5 Jahren mit bronchialer Obstruktion" vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Anhörung gestellt. Wir begrüßen die Möglichkeit, mit einer Stellungnahme den Vorbericht zu kommentieren, und sehen bereits jetzt den Bedarf einer Änderung des Vorberichts zur Anpassung an die gesetzlichen Forderungen.

**Seite 1/5**

Durch das am 1. April 2007 in Kraft getretene GKV-WSG werden substanzielle Änderungen an der Arbeit des IQWiG festgelegt, die insbesondere die Beteiligungsrechte und die Transparenz des Verfahrens betreffen. Diese gesetzlichen Forderungen werden weder von den Methoden des IQWiG in der aktuell gültigen Fassung adressiert, noch wurden sie faktisch erfüllt.

Dies führt gerade in dem hier vorliegenden Fall zu einer Fülle von Problemen, die sich in einer extrem komplizierten und sich immer weiter verschachtelnden Auftragsfülle zeigen.

Es besteht der klare Eindruck, dass mit einer vernünftigen und offenen Besprechung des Vorgehens für die im Raum stehende Fragestellung im Rahmen eines Scoping unter Beachtung der bislang erarbeiteten Informationen mehr erreicht werden kann, als hier bisher absehbar ist.

Für den Fall, dass die weitere degressive Prüfung von Studien in immer weiteren Teilaufträgen immer wieder zu der Einschätzung „keine sicheren Erkenntnisse“ gelangt, wird letztlich der G-BA eine Entscheidung zu der Fragestellung treffen müssen.

Da sich diese Entscheidung klar gegen eine mögliche Unterversorgung der Kinder stellen muss, werden dann die Fachgesellschaften zu Gehör kommen – dies hätte aber bereits viel früher ermöglicht werden können.

Es erscheint als eine Verschwendung von Mitteln, die Kette der Aufträge an dieser Stelle des Gesamtverfahrens fortzuführen, ohne ein Scoping durchzuführen und die sinnvolle Weiterführung kritisch zu überprüfen.

Hausvogteiplatz 13  
10117 Berlin  
Telefon 030 20604-0  
Telefax 030 20604-222  
www.vfa.deHauptgeschäftsführerin  
Cornelia Yzer

**Die zu der o.g. Kritik führenden Punkte sind im einzelnen:**

**IQWiG kommt zu gegensätzlichen Aussagen wie G-BA**

Das IQWiG widerspricht mit seiner kritischen Einschätzung bezüglich inhalativen Kortikosteroiden (ICS) dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) diametral. Dieser hatte in der Begründung des Therapiehinweises zu Montelukast auf Basis einer systematischen Literaturrecherche die Therapie mit niedrig dosierten ICS als Standardtherapie bei Kindern dargestellt.

„Vor dem Hintergrund, dass eine Überlegenheit (von Montelukast, Anm. der Verfasser) gegenüber inhalativen Kortikosteroiden bei Kindern nicht belegt ist und auch das Längenwachstum in der Regel nur unerheblich verzögert wird bei ansonsten vergleichbaren Nebenwirkungen, ist die Monotherapie mit Montelukast im Alter zwischen 2 und 14 Jahren mit leichtem persistierendem Asthma nur indiziert, wenn die Kinder nicht in der Lage sind, Kortikosteroide zu inhalieren oder Nebenwirkungen auftreten, wie zum Beispiel ein erheblich verzögertes Längenwachstum, die gegen den Einsatz inhalativer Kortikosteroide sprechen. Dies entspricht der aktuellen Zulassung des Arzneimittels. Angesichts der heutigen Möglichkeiten zur Inhalation dürfte diese Ausnahme sehr selten sein.“<sup>1</sup>

Seite 2/5

Das IQWiG betont demgegenüber das verzögerte Längenwachstum unverhältnismäßig. Deutlich wird hier nicht nur, dass auch in IQWiG-Berichten Werteentscheidungen enthalten sind, sondern auch wie unterschiedliche Werteentscheidungen von IQWiG und G-BA zu unterschiedlichen Beurteilungen führen.

Ferner bezweifelt das IQWiG insbesondere den Nutzen von ICS bei Kindern mit gering ausgeprägter Symptomatik. Dies zeigt eine stark theoretische Ausrichtung des IQWiG, denn bei diesen Kindern ist lt. Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma<sup>2</sup> die Gabe von ICS nur niedrigdosiert vorgesehen. Für den Fall, dass das IQWiG mit „gering ausgeprägter Symptomatik“ ein intermittierendes Asthma meint, wäre sogar gar kein ICS vorgesehen. Hier wird deutlich, dass das IQWiG die Versorgungssituation regelmäßig ignoriert und nur auf RCTs fokussiert. Das Design einer RCT orientiert sich allein an der wissenschaftlichen Fragestellung, aber nicht an der im Versorgungsalltag üblichen Behandlung. Das damit verbundene Problem der Ermittlung des relevanten klinischen Vorgehens hätte in einem Gespräch, z.B. im Rahmen eines Scoping-

---

<sup>1</sup> G-BA: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Montelukast vom 15. November 2007.

<sup>2</sup> [www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma/langfassung/stufenther\\_kind](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma/langfassung/stufenther_kind), Zugriff: 29.07.08, 11:48 Uhr

Verfahrens, mit den zuständigen Fachgesellschaften geklärt werden können.

### **Mangelnde Transparenz in den Verfahren - Verschlechterung der diagnostischen und therapeutischen Situation für die Kinder zu befürchten.**

Die Aufträge zum kindlichen Asthma werden wie bereits angeführt in mehreren Paketen behandelt.

Im Zusammenhang mit den Vorberichten zur Diagnostik ergibt sich ein Bild, das als bedrohlich für Asthmakranke Kinder empfunden werden muss: basierend auf den Aussagen der verschiedenen Berichte kommt es zu einem schrittweisen Ausschluss von Versorgungsleistungen betroffener Kinder, angefangen von der Diagnose, bis hin zur Therapie.

Seite 3/5

Dies betrifft sowohl die Situation innerhalb des (möglichen) DMPs als auch außerhalb, da Aufträge zu beiden Bereichen getrennt bearbeitet wurden bzw. werden.

Eine nachvollziehbare Begründung für das Tranchieren der Aufträge fehlt. Es sollte vordringlich geklärt werden, ob mit dem Vorliegen der Ergebnisse zur Ermittlung eines Diagnosestandards aus dem Auftrag V06-02A die weiteren Aufträge bzw. Berichtsvorhaben überhaupt noch notwendig sind.

### **Fehlende Transparenz und mangelnde Beteiligung**

Nach § 35b Abs. 1 Satz 6 SGB V hat das IQWiG bei den Bewertungsverfahren *hohe Verfahrenstransparenz* und eine *angemessene Beteiligung* der in § 35 Abs. 2 und § 139a Abs. 5 Genannten zu gewährleisten. Ferner spricht § 139a Abs. 5 von einer *Beteiligung in allen wichtigen Abschnitten des Bewertungsverfahrens*. Dabei hatte der Gesetzgeber auch die Beteiligung der Fachkreise und Betroffenen bei der Erstellung der Berichtspläne im Blick.<sup>3</sup> Das Methodenpapier Version 3.0 erfüllt diese Forderungen nicht.

Der Auftrag wurde am 25.07.2006 vom G-BA erteilt. Weder im Berichtsplan noch im Vorbericht finden sich zur Auftragskonkretisierung hinreichende Informationen, zumal der Auftrag bereits **vor** der Erteilung konkretisiert wurde.

Ferner finden sich zum Hintergrund der Aufteilung in immer mehr Subaufträge keine Informationen mehr, ebenso fehlen diese In-

---

<sup>3</sup> Bundestagsdrucksache BT 16/3100, S. 151;

<http://dip.bundestag.de/btd/16/031/1603100.pdf> (Zugriff 17.07.07, 16:00 Uhr)

formationen zur Frage der sehr wichtigen Zusammenführung der Aufträge.

Die fehlenden Angaben sind zu ergänzen, insbesondere Zeitpunkte und Inhalte von Gesprächen / Konkretisierungen, die Recherche-strategie zur Konkretisierung des Auftrages und die Auswahlkrite-rien für die recherchierten Quellen, sowie die begründende Dar-legung der damals getroffenen Entscheidungen. Eine Anhörung ist nur unter Hinzuziehung dieser Informationen durchführbar.

### **Zusammenfassende Wertung**

Die bisher vorliegenden Berichte – Abschluss- oder Vorberichte – zum Thema Asthma bei Kindern stellen sich als Konvolut von Aus-sagen in einem Vorgehen dar, das nicht mehr mit Augenmaß ge-führt wird.

**Seite 4/5**

Vereinzelt in den Berichten vorgebrachte Sicherheitsbedenken (z.B. zur ICS-Therapie) sind nicht richtig und werden überdies z.B. in der Begründung des G-BA zur Beschlussfassung von Montelu-kast nicht geteilt. Letztlich führt dies auf der Ebene von Diagnostik und Therapie zu erheblichen Verzerrungen, die IQWiG-Berichte könnten damit sogar die bestehende Unterversorgung noch weiter festschreiben.

In dem Durcheinander von Berichten, die versetzt und „irgendwie parallel“ erstellt werden, ist eine klare Linie der Aufträge nicht mehr auszumachen. Die neu nachgeschobenen Teilaufträge schei-nen maßgeblich akademisch motiviert zu sein.

Desweiteren führt die Vorgehensweise des IQWiG, „sichere“ Aus-sagen erzeugen zu wollen, zu Verzerrungen in den Berichten. Durch den Ausschluss von Evidenz außerhalb von RCTs, den das IQWiG aufgrund einer theoretischen Festlegung trifft (Punkt 4.1.5 des Vorberichts, S. 13), werden möglicherweise Studien und In-formationen ausgeschlossen, die wichtige Hinweise hätten geben können. Die Aussage im 6. Aufzählungspunkt im Fazit des Vorbe-richtes, muss sehr kritisch hinterfragt werden, zumal das IQWiG an anderer Stelle selber festgestellt hat, dass sich kein einheitlicher Diagnosestandard für Kinder der hier betrachteten Altersgruppe finden lässt („Eine evidenzbasierte belastbare Empfehlung für ein valides einzelnes diagnostisches Instrument bzw. eine einzelne diagnostische Methode ist nicht ableitbar.“ (V06-02C, S. 60). Aber auch diese Aussage ist bedingt durch das Vorgehen des IQWiG, und entspricht eben nicht der Tatsache, dass es keine Evidenz gä-be.

Die von den pädiatrischen Pneumologen herausgegebene Stellung-nahme „DISEASE-MANAGEMENT-PROGRAMM für ASTHMA BRON-CHIALE im KINDES- UND JUGENDALTER“ scheint für die hier ans-

tehende Diskussion eine mehr als brauchbare Grundlage zu sein. Flankiert von den Empfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie „Asthma“ existieren hiermit alle benötigten Aussagen, um die Frage zu beantworten.

Alle in diesem Themenfeld noch laufenden Aufträge sollten sofort gestoppt werden, um gemeinsam mit den zu Beteiligten im Rahmen eines umfassenden Scopings den Sachverhalt mit der dringend benötigten Fachexpertise, vordringlich der Pädiatrischen Pneumologen, zu diskutieren und die dann ggf. noch notwendigen Schritte abzustimmen.

Berlin, 29.07.08

**Seite 5/5**