

**Wissenschaftliche Bewertung
verschiedener
Untersuchungsmethoden zur
Diagnosestellung eines Asthma
bronchiale bei Kindern im
Alter von 2 bis < 5 Jahren**

**Dokumentation und Würdigung der
Stellungnahmen zum Vorbericht**

Auftrag V06-02C
Version 1.0
Stand: 17.03.2009

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Wissenschaftliche Bewertung verschiedener Untersuchungsmethoden zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis < 5 Jahren

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

25.07.2006

Interne Auftragsnummer:

V06-02C

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 |
|----------------|---|
| 1 | Dokumentation des Stellungnahmeprozesses 1 |
| 2 | Würdigung der Stellungnahmen..... 2 |
| 3 | Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden 3 |
| 3.1 | Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen..... 3 |
| 3.2 | Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige) 3 |
| 4 | Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll..... 6 |
| 4.1 | Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung 6 |
| 4.2 | Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung 7 |
| 4.3 | Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung 8 |
| Anhang: | Dokumentation der Stellungnahmen..... 22 |

1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses

Am 10.06.2008 wurde der Vorbericht – Teil 1 in der Version 1.0 vom 28.05.2008 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 08.07.2008 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 3 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Am 10.09.2008 wurde der Vorbericht – Teil 2 in der Version 1.0 vom 28.08.2008 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 08.10.2008 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 2 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen beider Teilprojekte wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 09.12.2008 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 auf der Website des IQWiG unter 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 werden 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 auf der Website des IQWiG unter 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 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 |
|---|---------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| MSD Sharp & Dohme GmbH | Hens, Claudia | ja | nein | nein | nein | ja | ja | nein | nein |
| Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V. | Schuster, Antje, Prof. Dr. med. | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

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

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 | Frage 8 |
|----------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Schäfer, Torsten, Prof. Dr. med. | nein | nein | ja | nein | 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 Firma¹ abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut² finanziell profitieren könnte?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt³ 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, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, die Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen – oder für (populär)wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?⁴

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, die 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 hat 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, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

¹ 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.

² 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.

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

⁴ 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, die 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. zu Mitarbeitern einer Firma oder Institution, die 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 |
|---------------------------------------|--|
| Dr. med. Michaela Eikermann | IQWiG |
| PD Dr. rer. biol. hum. Ulrich Grouven | IQWiG |
| Dr. PH. Uwe Hasenbein | IQWiG |
| Claudia Hens | MSD Sharp & Dohme GmbH |
| PD Dr. med. Stefan Lange | IQWiG |
| Beate Mennekes | Protokollantin |
| Dr. med. Alric Rüter | IQWiG |
| Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki | IQWiG |
| Prof. Dr. med. Torsten Schäfer | privat |
| Prof. Dr. med. Antje Schuster | Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. / Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V. |

4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

| | |
|--------------|---|
| | Begrüßung und Einleitung |
| TOP 1 | Diagnosestellung des Asthma bronchiale bei Kleinkindern |
| TOP 2 | Evidenzquellen |
| TOP 3 | Verschiedenes |

4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

- Datum: 09.12.2008, 13:58 bis 14:43 Uhr
- Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
Dillenburger Straße 27, 51105 Köln
- Moderation: Prof. Dr. Peter T. Sawicki

Begrüßung und Einleitung

Moderator Peter T. Sawicki: Ich darf Sie ganz herzlich zur Erörterung der Stellungnahmen zum Vorbericht V06-02C – Teil 1 und Teil 2 werden zusammen erörtert – begrüßen. Es geht um die wissenschaftliche Bewertung verschiedener Untersuchungsmethoden zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis unter 5 Jahren. Die Erörterung bezieht sich auf die eingegangenen Stellungnahmen.

Ich möchte darauf hinweisen, dass das Gespräch elektronisch und auch manuell aufgezeichnet wird. Hinterher wird ein Wortprotokoll erstellt, deswegen bitte ich Sie, jeweils Ihren Namen zu nennen. Danach wird dann der Abschlussbericht erstellt und dem Auftraggeber, das ist der Gemeinsame Bundesausschuss, zugesandt. Eigene elektronische Aufzeichnungen sind nicht zugelassen.

Damit ist der formelle Teil abgeschlossen. Haben Sie noch Fragen zum Ablauf? – Das ist nicht der Fall. Welche Fragen haben wir denn zu den Stellungnahmen?

Tagesordnungspunkt 1:

Diagnosestellung des Asthma bronchiale bei Kleinkindern

Michaela Eikermann: Einleitend möchte ich gerne ein paar Worte zum Auftrag und zur generellen Zielstellung des Projektes sagen. Der Gemeinsame Bundesausschuss hatte das IQWiG beauftragt, die Sicherheit der Diagnostik des Asthma bronchiale bei Kleinkindern zu überprüfen und den sich aus dieser Diagnostik ergebenden Nutzen von Interventionen für die entsprechende Altersgruppe zu bewerten. Der Auftrag V06-02 bestand aus 3 Teilen, die in ihrem Bearbeitungsstatus unterschiedlich weit fortgeschritten sind.

Im Projekt V06-02A wurde zunächst durch Analyse der aktuellen Leitlinien zum Thema Asthma bronchiale überprüft, ob ein Goldstandard zur Diagnosestellung des Asthmas bei Kleinkindern existiert. Bei diesem Projekt ist der Abschlussbericht bereits veröffentlicht.

Im Projekt V06-02B erfolgte dann die wissenschaftliche Bewertung der therapeutischen Verfahren, die im aktuellen DMP etabliert sind, in Bezug auf die Altersgruppe der 2- bis unter 5-jährigen Kinder. Zu diesem Projekt ist der Vorbericht veröffentlicht, die Anhörung ist abgeschlossen. Eine wissenschaftliche Erörterung hat bereits stattgefunden, sodass das Thema der heutigen Erörterung der Vorbericht zum Projekt V06-02C ist, der sich mit der Bewertung

der verschiedenen Untersuchungsmethoden zur Diagnosestellung Asthma bronchiale bei Kleinkindern beschäftigt. Der Vorbericht wurde in 2 Teilen veröffentlicht. Die Stellungnahmen zu beiden Teilen sind Gegenstand der heutigen Erörterung.

Die Ergebnisse der Projekte sollen dem Gemeinsamen Bundesausschuss als Grundlage zur Entscheidung dienen, ob Kinder von 2 bis unter 5 Jahren in ein DMP aufgenommen werden können. Vielleicht noch kurz, was nicht Ziel des Auftrages war: Ziel des Auftrages war es nicht, einen Diagnosealgorithmus für ein DMP zu entwickeln. Es war ebenfalls nicht Gegenstand des Auftrages, die aktuelle Versorgungssituation von Kindern mit Asthma bronchiale zu analysieren.

So viel zur Einleitung. Wenn es dazu nichts gibt, würde ich zu unseren Fragen kommen:

Unsere erste Frage bezieht sich auf die Diagnosestellung des Asthma bronchiale bei Kleinkindern. In den Stellungnahmen gab es widersprüchliche Aussagen in Bezug darauf, ob es möglich ist, in der relevanten Altersgruppe eine sichere Diagnose zu stellen. Zum einen wurde zwar unserem Fazit zugestimmt, dass es keine evidenzbasierte belastbare Empfehlung für ein Verfahren gibt, auf der anderen Seite wurde aber darauf hingewiesen, dass die Möglichkeit besteht, diese Diagnose klinisch zu stellen. Daher möchten wir die Stellungnehmenden und hier natürlich vor allen Dingen die pädiatrischen Fachgesellschaften fragen, ob, und wenn ja, wie es Ihrer Meinung nach möglich ist, die Diagnose Asthma in der betrachteten Altersgruppe sicherzustellen. Daran anschließend die Frage: Gibt es dazu Belege?

Moderator Peter T. Sawicki: Frau Schuster.

Antje Schuster: Es ist zweifellos so, dass bei den jungen Kindern die Diagnose Asthma nicht *sicher* gestellt werden kann, wobei die Betonung auf „sicher“ liegt. Genauso zweifellos gibt es ein frühkindliches Asthma bronchiale. Wir wenden verschiedene Methoden an, die es uns erlauben, mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit die Diagnose Asthma zu stellen, aber es ist keine hundertprozentig sichere Diagnose.

Sie sagten aber auch, dass es letztendlich darauf hinauslaufen wird: Man stellt eine Diagnose und dann fragt: Wie sinnhaft sind die Interventionen? Alle in diesem Bereich Tätigen sehen, dass die Diagnose mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit gestellt wird. Es wird therapeutisch interveniert, und am Therapieerfolg kann man dann retrospektiv auch darauf schließen, ob die Diagnose stimmte.

Sie haben schon selbst den therapeutischen Algorithmus genannt. Es ist nicht eine Methode, die uns in der Diagnosestellung hilft, sondern es ist ein großes Bild.

Moderator Peter T. Sawicki: Sie sagten, es gibt die Diagnose Asthma, es gibt *sicher* Asthma bronchiale bei Kleinkindern. Wie stellen Sie fest, dass es das *sicher* gibt?

Antje Schuster: Retrospektiv. Asthma bronchiale ist bei älteren Personen durch chronisch rezidivierende obstruktive Atemwegsbehinderungen gekennzeichnet. Bei Älteren kann ich das mit entsprechenden Lungenfunktionskriterien überprüfen. Wenn Patienten schon früh mit dieser Symptomatik beginnen und bis ins spätere Schulalter, Erwachsenenalter die gleiche

Symptomatik beibehalten, dann kann man mit hinreichender Sicherheit davon ausgehen, dass es auch bei dem jungen Kind schon Asthma war.

Moderator Peter T. Sawicki: Oder nicht. Oder etwas anderes wurde dann zum Asthma.

Antje Schuster: Das kann ich aber bei fast allen Erkrankungen so sagen.

Moderator Peter T. Sawicki: Wenn man Prostatakrebs hat, dann hat man Prostatakrebs.

Antje Schuster: Bei vielen Erkrankungen komme ich durch die Geschichte darauf, dass es in der Vergangenheit wohl die gleiche Erkrankung war. Ich stelle die Diagnose normalerweise ja nicht am ersten Tag, sondern ich verfolge den Patienten für eine Weile, stelle meine Diagnose und sehe es dann retrospektiv.

Moderator Peter T. Sawicki: Wenn ich da nachfragen darf, für mein Verständnis: Wenn also ein Kind mit 7 oder 8 Jahren persistente Obstruktionen und entsprechende Hinweise hat und ähnliche Symptome schon im Alter von 2 hatte, dann können Sie retrospektiv, wenn das Kind alt genug ist, sagen, dass es auch am Anfang Asthma war?

Antje Schuster: Höchstwahrscheinlich. Hundertprozentig natürlich nicht.

Moderator Peter T. Sawicki: Nein, hundertprozentig nicht. Aber man würde so annehmen, dass es schon früher Asthma war.

Sie sagten zweitens, dass Sie aus dem Therapieansprechen auf ein vorliegendes Asthma schließen. Wie machen Sie das in der Praxis?

Antje Schuster: In der Praxis würden wir, wenn wir die Verdachtsdiagnose eines frühkindlichen Asthma bronchiale mit ausreichender Schwere stellen, einen Therapieversuch mit inhalativen Kortikosteroiden machen, was ein wirksames Therapeutikum ist. Wenn sich die Symptomatik daraufhin deutlich bessert, gehen wir davon aus, dass es das richtige Therapeutikum für die richtige Erkrankung war. Das ist der klinische Alltag bei jungen Kindern.

Moderator Peter T. Sawicki: Ja, aber ist es Asthma? – Stefan Lange.

Stefan Lange: Das ist ja die entscheidende Frage. Handelt es sich um ein *chronisches* Asthma, also um eine Erkrankung, mit der ich Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren ein Label verleihe? Es geht ja darum, ob sie in ein DMP, in ein Disease-Management-Programm, ein Programm für chronisch Kranke aufgenommen werden können, wodurch sie im Alter von 2 bis 5 Jahren, wenn sie in ein Programm aufgenommen werden, als chronische Asthmatiker gekennzeichnet werden. Haben Sie die Erkrankung damit tatsächlich „beeinflusst“ oder kann es auch sein, dass – was bei Kindern häufig der Fall ist – eine Obstruktion – nicht auf Basis eines chronischen Asthmas – einfach erfolgreich behandelt worden ist?

Antje Schuster: Dazu muss man mehrere Dinge sagen. Die rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden aufgrund harmloser viraler Infekte sprechen in der Regel eher schlecht auf eine Dauertherapie mit inhalativen Glukokortikosteroiden an. Andererseits kann es genauso gut irgendwann einfach so vorbei sein. Insofern ist der Therapieerfolg nicht hundertprozentig

sicher. Die Diagnose bei den jungen Kindern setzt sich aus Mosaiksteinchen zusammen, und das ist ein Mosaiksteinchen.

Wir machen auch immer wieder Therapieauslassversuche, um dann zu sehen: Kommt die Symptomatik wieder? Wir befinden uns in einer schwierigen diagnostischen Situation. Es stimmt: Die Diagnose ist nicht sicher zu stellen. Aber wir sammeln Mosaiksteinchen, die uns bei der Wahrheitsfindung helfen sollen. Ein anderes Mosaiksteinchen wäre die Atopiediagnostik, die wir bei den Kindern machen.

Ob die Diagnosewahrscheinlichkeiten, die wir haben, die uns auch sinnvolle therapeutische Interventionen – wie wir finden – erlauben, letztendlich so viel Sicherheit geben, dass die Krankheit in ein DMP einzuordnen ist, das sei dahingestellt. Das ist ja hier nicht die Fragestellung.

Moderator Peter T. Sawicki: Völlig richtig.

Antje Schuster: Als Fachgesellschaft wollen wir nur sagen: Es gibt die Diagnose frühkindliches Asthma. Der Arzt, der mit diesen jungen Kindern zu tun hat, hat verschiedene diagnostische Kriterien, die ihm helfen, das als solches einzuordnen.

Moderator Peter T. Sawicki: Darauf wollte ich hinaus. Es gibt die Diagnose frühkindliches Asthma. Die Diagnose ist ein Bild und setzt sich aus Mosaiksteinchen zusammen. Aber wie viele Mosaiksteinchen brauchen Sie, damit es ein Bild ergibt? Welche Mosaiksteinchen sind das? Sie haben gesagt: Atopien, das Ansprechen auf die Therapie, retrospektiv. Dann kann man die Diagnose im Alter von unter 5 Jahren aber nicht stellen, sondern erst später.

Antje Schuster: Ja.

Moderator Peter T. Sawicki: Dann fällt dieses Mosaiksteinchen weg. Dann haben wir nur das Ansprechen auf die Therapie, Atopie, typische Symptome, und dann ist es ein Asthma?

Antje Schuster: Den Ausschluss von Differenzialdiagnosen muss man auch noch bedenken.

Moderator Peter T. Sawicki: Stefan Lange.

Stefan Lange: Ich wollte einfach noch einmal betonen: Sie haben gesagt, Ihnen geht es nicht darum. Aber genau das ist unsere Fragestellung: Ist die Diagnose ausreichend sicher, damit Kinder im Alter von 2 bis < 5 Jahren – das muss man immer im Kopf behalten, das sind ganz kleine Kinder – das Label „chronisches Asthma“ bekommen? Solch ein Label zu bekommen, könnte auch Nachteile haben. Das ist ja denkbar.

Das ist Ihre klinische Erfahrung. Ich fürchte, dass wir das, was Sie gerade vorgeschlagen haben, im Rahmen von klinischen Studien nicht wiederfinden. Wäre es machbar und denkbar, dass man das, was Sie gerade gesagt haben, die vier Komponenten – Atopie, Ansprechen auf Therapie und

(Antje Schuster: Klinik und Ausschluss von Differenzialdiagnosen!)

typische Symptome plus Ausschluss –, tatsächlich in einem solchen Algorithmus prüfen könnte und das zu ausreichend sicheren Ergebnissen führt, oder entzieht sich das einer Prüfung?

Antje Schuster: Das ist prüfbar, aber wir haben in der Pädiatrie mit den jungen Kindern große Probleme, was die Studiendurchführung mit jungen Kindern angeht. Eltern wollen mit ihren jungen Kindern keine Studien durchgeführt haben. Sie haben bei der Analyse all der Studien gesehen, dass die Fallzahlen gering sind oder irgendwelche Kriterien der perfekten Studie nicht genügen. Es sind schon verschiedene Versuche gemacht worden; bei Castro-Rodriguez war es Klinik plus Anamnese, Atopieanamnese. Es ist überprüfbar, aber ein großer Aufwand.

Die Fachgesellschaften würden versuchen, einen Algorithmus mit zu erarbeiten, der nach jetzigem Kenntnisstand die besten Wahrscheinlichkeiten liefert. Aber den kann man nicht einfach aus dem Ärmel schütteln.

Stefan Lange: Sie haben vorhin von einer „gewissen Wahrscheinlichkeit“ gesprochen und jetzt von „besten Wahrscheinlichkeiten“. Können Sie das in irgendeiner Weise quantifizieren? Wahrscheinlichkeiten reichen von null bis hundert. Wenn die vier Komponenten erfüllt sind, können Sie dann sagen, dass die Diagnose zu 80 % tatsächlich richtig ist? Wenn die Komponenten nicht erfüllt sind, sind Sie dann zu 80 % sicher, dass es kein Asthma ist? Haben Sie eine Idee?

Antje Schuster: Nein, da müsste ich spekulieren.

Moderator Peter T. Sawicki: Das ist doch ganz einfach. Man diagnostiziert die Kinder nach diesen vier Mosaiksteinchen, verfolgt sie dann nach, und hinterher sieht man das.

Stefan Lange: Nein, du hast mich falsch verstanden. Ich wollte wissen, ob es schon Ideen dazu gibt, wie hoch die Wahrscheinlichkeit sein könnte.

Moderator Peter T. Sawicki: Das könnte man doch aus einer solchen Studie ableiten.

Stefan Lange: Aber bis jetzt haben wir die nicht.

Moderator Peter T. Sawicki: Ja. – Frau Hens.

Claudia Hens: Ein Kriterium, wenn man mit diesen jungen Kindern Studien macht, ist, dass man 3 obstruktive Episoden im letzten halben Jahr hatte, dass also ein Kriterium die Obstruktion ist, die dann noch durch andere prognostische Zeichen wie zum Beispiel Atopiezeichen beim Kind oder Atopiezeichen bei den Eltern erhärtet werden. Damit versucht man, die Diagnose längerfristig zu erhärten, ohne dass es zu einer letztsicheren Methode oder vielmehr Diagnose führt. Ich glaube, einer der großen Forschungsansätze ist die Frage: Welche Kriterien habe ich, um prognostizieren zu können, dass ein Kind mit 6, 7 oder 8 Jahren tatsächlich Asthmatiker ist?

Moderator Peter T. Sawicki: Sie sagen auch: Es ist letztlich nicht sicher. Die Frage von Stefan Lange war: Wie unsicher ist es, wenn man das 3-mal hintereinander so macht, usw.? Wie viele von diesen Kindern haben tatsächlich später persistierendes Asthma? Das ist ja die Frage.

Dann kann man den Eltern ja auch sagen: Wir behandeln Ihr Kind; es ist noch nicht Asthma, es besteht aber ein hohes Risiko – von 10 %, 20 %, 70 % –, dass sich daraus später ein Asthma entwickelt. Das wäre für mich als Vater eine Information, die zumindest interessant wäre, vielleicht auch beunruhigend. – Bitte, Frau Schuster.

Antje Schuster: Zahlen kann ich auch nicht nennen, aber wir wissen, dass viele Kinder die rezidivierenden obstruktiven Episoden durchmachen. Nach der Ihnen wahrscheinlich bekannten Tucson-Studie ist es so, dass ein Drittel von ihnen diese Symptomatik im Sinne eines chronischen Asthmas beibehält, 2 Drittel verlieren sie wieder. Das Drittel, das die Symptomatik beibehält, ist dadurch gekennzeichnet, dass ein erhöhter Prozentsatz von Allergikern unter ihnen ist. Aber jetzt einzelne Wahrscheinlichkeiten anzugeben – es gibt verschiedene Untersuchungen dazu, ob es die Hühnereiweißsensibilisierung, die Allergie der Mutter oder die eigene Neurodermitis ist. Dabei sind viele Faktoren zu berücksichtigen. Zahlen, was die Wahrscheinlichkeit angeht, kann ich nicht nennen.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Schäfer.

Torsten Schäfer: Vielleicht müssen wir auch zwischen solchen Risikofaktoren und diagnostischen Kriterien unterscheiden. Die Tatsache, sensibilisiert zu sein, erhöht mit Sicherheit das Risiko, Asthma zu bekommen, aber es dient nicht der Asthmadiagnose selber. Den Unterschied müssen wir machen. Deswegen bin ich bei der Atopie immer vorsichtig. Es gibt auch Asthma ohne Atopie.

Im Weiteren können wir für den Einzelfall ohnehin nichts Sicheres sagen. Selbst wenn er sensibilisiert ist, wissen wir nicht, ob der einzelne Patient Asthma bekommt oder nicht. Im Praxisalltag ist die Diagnosestellung wahrscheinlich noch viel komplexer, als Sie es beschrieben haben. Sie haben zwar Mosaiksteine, aber Sie gehen natürlich auf das Kind ein und sagen: Hier habe ich einen Hinweis auf diesen oder jenen Faktor, ich mache noch eine Spezialdiagnostik usw. Das alles in einem Algorithmus abzubilden, der Allgemeingültigkeit haben soll, ist sehr schwer, auch wenn es die Ansätze gibt. Wir haben ja eben gesagt: Leider sind sie noch nicht so gut evaluiert, dass wir daraus belastbare Validitätsdaten ableiten könnten.

Antje Schuster: Das ist richtig.

Moderator Peter T. Sawicki: Stefan Lange.

Stefan Lange: Die Daten, die Sie gerade kurz anskizziert haben – ein Drittel, 2 Drittel und von dem Drittel noch einmal ein Prozentsatz –, deuten darauf hin, dass die Spezifität nicht allzu hoch ist. Das würde bedeuten, dass man relativ viele falsch positive Kinder hätte. Wenn die Spezifität niedrig ist, bekommt man relativ viele falsch Positive. Das muss man im Kopf behalten. Für uns war die Aufgabenstellung: Was könnte unter Umständen auch ein Schaden sein, wenn man Kinder in das DMP einbrächte? Dabei muss man die falsch positiven Kinder ganz wesentlich im Kopf und ungefähr eine Idee haben, wie viele der Population es sein können. Nach dem, was Sie gerade geschildert haben, würde ich befürchten, dass es ziemlich viele sind.

Welchen Nutzen hätten denn die tatsächlich Erkrankten, aber vielleicht auch die falsch Positiven, wenn sie in einem DMP sind? Warum sollen sie in ein Disease-Management-Programm?

Moderator Peter T. Sawicki: Vorweg noch die Frage: Wofür braucht man die Diagnose, wenn sie so schwierig ist? Brauchen Sie als Ärztin die Diagnose in der Praxis?

Antje Schuster: Ja.

Moderator Peter T. Sawicki: Wofür?

Antje Schuster: Wenn ich bei einem Kind eine Dauertherapie mit einem inhalativen Kortikosteroid starte, die lange geht, die Compliance erfordert und potenziell Nebenwirkungen hat, will ich das mit der bestmöglichen Wahrscheinlichkeit machen. Das mache ich nur, wenn ich als Ärztin relativ sicher bin, dass ein frühkindliches Asthma besteht. Oder ich mache es als Test für einige Monate, um den Therapieerfolg zu überprüfen, und dann den probatorischen Auslassversuch.

Moderator Peter T. Sawicki: Das brauchen Sie ja sowieso, so wie Sie gesagt haben. Für Ihre Diagnostik müssen Sie sie ohnehin therapieren. Aber brauchen Sie das hinterher, wenn das Kind auf die Therapie angesprochen hat? Ich will es ja nur verstehen. Sie haben vielleicht einen Auslassversuch gemacht, dann wird es schlechter und Sie setzen die Therapie wieder ein. Muss man dem Kind bzw. den Eltern sagen, dass es Asthma hat? Wofür braucht man das, wenn Sie wissen, das es unsicher ist?

Antje Schuster: Ehrlich gesagt, sprechen wir bei den jungen Kindern im Elterngespräch von rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden und sprechen auch aus, dass viele Kriterien dafür sprechen, dass es ein chronisches Asthma bronchiale darstellt. Wir täuschen keine Sicherheit vor, die wir in Wirklichkeit nicht haben. Aber die Arbeitsdiagnose ist schon Asthma. Die brauche ich auch, wenn ich jemandem eine langfristige Therapie verordne.

Moderator Peter T. Sawicki: Sagen Sie auch, dass durch die Behandlung die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Asthmas reduziert werden kann?

Antje Schuster: Nein.

Moderator Peter T. Sawicki: Das sagen Sie nicht.

Stefan Lange: Ich will trotzdem noch einmal nachfragen, obwohl ich verstehen kann, wenn Sie sagen: Ich möchte eine Arbeitshypothese haben, die man auch mit einem Namen belegen kann. Was ist der spezifische Vorteil, wenn diese Kinder in einem Disease-Management-Programm sind?

Antje Schuster: Zu dieser Frage wollten wir eigentlich gar nicht Stellung nehmen. Wir wollten zur Diagnosestellung und zur Sinnhaftigkeit von Interventionen Stellung nehmen.

Moderator Peter T. Sawicki: Man müsste evaluieren – wenn ich deine Frage beantworten darf –, dass die Kinder davon profitieren, wenn sie an einem Disease-Management-Programm teilnehmen.

Stefan Lange: Jetzt können wir uns natürlich darüber unterhalten. Da wir heute sowieso relativ intim sind, was die Anzahl der Teilnehmer an der Erörterung angeht, ist das ja unproblematisch. Du hast völlig recht, aber das könnten doch Ideen sein. Bei Diabetes ist es relativ klar, dass es von Vorteil ist, wenn die Patienten in einem DMP sind.

Moderator Peter T. Sawicki: Echt?

Stefan Lange: Dachte ich immer.

Moderator Peter T. Sawicki: Ich habe damals vorgeschlagen, dass das richtig evaluiert wird. Alle waren dagegen, das richtig zu evaluieren.

Stefan Lange: Wenn man noch nicht einmal eine Idee hat, welchen Vorteil das haben könnte, dann braucht man es vielleicht gar nicht zu evaluieren. – Das ist jetzt nicht an Sie gemünzt, sondern diese Frage treibt mich um. Einem 2- oder 3-Jährigen – ich sage es ganz brutal – den Stempel „Du bist chronisch krank“ aufzudrücken, halte ich für eine ziemlich heftige Intervention. Man braucht relativ sichere Anhalte dafür, dass das tatsächlich stimmt und dann auch sinnvoll ist, wenn es denn stimmt.

Moderator Peter T. Sawicki: Solche Erkrankungen gibt es bei Kindern. Du hast Diabetes genannt. Selbstverständlich sagst du den Eltern: Das Kind hat Diabetes, das geht auch nicht weg. Das Kind wird immer Insulin spritzen müssen. – Das hat dann ja auch Folgen.

Stefan Lange: Da hat es aber positive Folgen, weil die Eltern dann wissen, wie sie ihrem Kind helfen können. Dieses Wissen wird die Entwicklung positiv beeinflussen, was wiederum in der Nutzen-Schaden-Abwägung wahrscheinlich besser ist als das Label des Chronischkrankseins. Diabetes mellitus bei Kindern ist eine sehr schwerwiegende Erkrankung mit Hypoglykämie, Hyperglykämie und allem Möglichen. Dabei sind solch ein Management und das Wissen darum schon sehr wichtig.

Moderator Peter T. Sawicki: Darum geht es eigentlich. Wie man es letztendlich bezeichnet, ist nicht so wichtig, sondern man könnte auch sagen: Wir machen ein Disease-Management-Programm für intermittierende Obstruktion bei Kleinkindern. Wenn diesen Kindern ein solches Programm helfen würde, wäre das doch prima, egal wie es heißt. – Wir nutzen es aus, dass wir uns mal in Ruhe unterhalten können.

Claudia Hens: Der grundsätzliche Ansatz der Pädiater ist, einem Kind, das Obstruktionen aufweist, therapeutisch zu helfen. Insofern wäre es aufgrund der noch zweifelhaften Prognostik sicher nicht ein DMP wie für Erwachsene oder ältere Kinder, bei denen die Diagnose feststeht, sondern es müsste immer die Möglichkeit enthalten, dass dieses Kind sein Asthma verliert. Der Vorteil, den ich darin sehe, ist, dass gewährleistet ist, dass die Kinder, die Obstruktionen aufweisen, adäquat behandelt werden, ohne dass ihnen schon der Stempel der Chronizität aufoktroiert wird.

Moderator Peter T. Sawicki: Da kommen wir mit den gesetzlichen Regelungen in Konflikt. – Frau Schuster.

Antje Schuster: Zum jetzigen Zeitpunkt, wo der perfekte Algorithmus nicht existiert und auch der Ausschluss der Differenzialdiagnosen nicht so einfach ist, denke ich, dass die Kinder

am ehesten davon profitieren, wenn sie von einem Kinderpneumologen behandelt werden, der viel Erfahrung damit hat. Derzeit ein DMP zur Anwendung in Praxen zu generieren, ist zumindest schwierig.

Moderator Peter T. Sawicki: Danke schön. – Herr Schäfer.

Torsten Schäfer: Ein Kommentar zu der Stempel- und Labelproblematik. Ich denke, 2 Anforderungen müssten für ein DMP erfüllt sein: Erstens dürfen nur diejenigen behandelt werden, die es auch wirklich brauchen. Das heißt, dass wir nicht viele behandeln, die gar nicht behandlungsbedürftig sind. Zweitens müssen wir – damit wir wissen, dass wir damit auch nutzen – eine Evaluation des DMPs machen.

Das Argument, dass es so furchtbar ist, wenn man die Diagnose einer chronischen Erkrankung bekommt, halte ich für nicht so schwerwiegend. Wir haben in der Klinik lange dagegen angearbeitet, dass Eltern Angst vor einer Diagnose bekommen, ob sie nun Asthma oder Neurodermitis heißt, die ich vielleicht etwas besser kenne. Das hat zu kuriosen Blüten geführt. Das Wort wurde vermieden, und Kinder hatten eine spastische oder asthmoide Bronchitis. Das ist schlecht. Wir sollten den Eltern eher beibringen, es heißt Asthma, es heißt Neurodermitis. Das bedeutet erstens nicht, dass sie lebenslang krank sind, und zweitens nicht, dass sie die schwerste Ausprägung haben. Im Gegenteil: Wir wissen, dass die milden und schwach ausgeprägten Fälle die Mehrheit darstellen. Das bedeutet Schulung. Die gibt es für Asthma und auch für Neurodermitis. Damit gewährleistet man einen vernünftigen Umgang mit solch einer Erkrankung, die als chronisch gilt, aber nicht lebenslang andauern muss.

Moderator Peter T. Sawicki: Damit haben wir Tagesordnungspunkt 1 abgeschlossen. Ich rufe auf:

Tagesordnungspunkt 2:

Evidenzquellen

Michaela Eikermann: In mehreren Stellungnahmen wurde kritisiert, dass wir nicht die gesamte zur Verfügung stehende Evidenz analysiert und ausgewertet hätten. Wir können diese Auffassung insofern nicht nachvollziehen, als wir gerade für dieses Projekt entsprechend der im Berichtsplan festgelegten Methodik Studien der Phase 2 und 3 nach dem Schema nach Köbberling in die Bewertung einbezogen haben, was, wenn man es an den Evidenzstufen des G-BA ausrichtet, den Evidenzstufen 2 und 3 entspricht.

Weiterhin haben wir ermöglicht, über die „linked evidence“ auch indirekte Schlussfolgerungen aus den Therapiestudien zu ziehen. Gerade dieses Vorgehen wurde wiederum in Stellungnahmen kritisiert, was wir im Widerspruch dazu sehen, dass wir nicht die gesamte Evidenz ausgewertet haben sollen.

Daher ist unsere Bitte an die Stellungnehmenden, uns Ihre Meinung mitzuteilen, welche Evidenzquellen insbesondere unter Berücksichtigung der im Berichtsplan festgelegten Kriterien in die Bewertung einbezogen werden sollten. Kennen Sie weitere für den Bericht relevante Quellen, die wir nicht berücksichtigt haben?

Moderator Peter T. Sawicki: Wer möchte darauf antworten? – Frau Schuster.

Antje Schuster: Nach den vorgegebenen Kriterien ist die Analyse perfekt. Wir als Pädiater möchten nur immer wieder zum Ausdruck bringen, wie schwierig es ist, adäquate Studien nach Goldstandard mit den sehr jungen Kindern durchzuführen. Das Problem ist, dass wir für viele Erkrankungen keine ausreichende Evidenz haben, wenn wir adäquate Studienkriterien anlegen würden. Unsere Erkenntnisse gewinnen wir aus einer Zusammenschau verschiedenster Studien.

Moderator Peter T. Sawicki: Warum ist das so schwierig? Morgen wird sich eine Doktorandin in spe vorstellen, die noch ein Thema sucht. Man könnte doch einfach in die Daten gehen, retrospektiv in die Archive schauen: Welche Kinder haben sich nach diesen Mosaiksteinchen vor 5 Jahren in dem entsprechenden Alter vorgestellt? Dann könnte man diese Kinder bzw. die Eltern kontaktieren, sie zu einer Untersuchung einladen und schauen, ob sie ein Asthma haben. Warum ist das so schwierig?

Antje Schuster: Der Goldstandard ist ja prospektiv.

Moderator Peter T. Sawicki: Okay. Prospektiv kann man es auch machen. Dann braucht man ein bisschen Zeit. Das ist auch nicht schwieriger, man hat die Antwort später. Der Aufwand ist vergleichbar.

Antje Schuster: Der Aufwand ist riesig.

Moderator Peter T. Sawicki: Verglichen damit, was wir sonst im Gesundheitswesen machen.

Antje Schuster: Das ist aber auch in Tucson, Arizona, mit einem großen Kollektiv gemacht worden.

Claudia Hens: Es ist auch in der MAS-Studie in Deutschland gemacht worden. Man hat Kinder aus Risikofamilien, die am Anfang eine Obstruktion aufgewiesen haben, über inzwischen 18 Jahre verfolgt. Immer zum aktuellen Geburtstag wurden sie eingeladen. Es wurde Blut abgenommen, es wurden Lungenfunktionsprüfungen gemacht. Auch das sind Daten, die über die Prognose einer Kohorte eine gewisse Auskunft geben.

Moderator Peter T. Sawicki: Das kann man doch machen. – Stefan.

Stefan Lange: Wir hätten solche Studien aber nicht ausgeschlossen.

Michaela Eikermann: Nein, haben wir auch nicht!

Stefan Lange: Auch die Art von Studien, die Herr Sawicki gerade skizziert hat. Selbst retrospektive Studien wären ja eingeschlossen worden (obwohl sie alles andere als ideal sind und ihre Interpretierbarkeit sehr schwierig ist). Die Vollständigkeit ist dabei immer ein Problem. Bei retrospektiven Erhebungen greifen unter Umständen Selektionsmechanismen, die man gar nicht mehr durchschaut. But anyway: Selbst solche Studien hätten wir eingeschlossen.

Von daher frage ich noch einmal: Was hätten wir jetzt noch zusätzlich? Nicht eingeschlossen haben wir irgendwelche Kasuistiken, die hier aber auch, glaube ich, keine Rolle spielen. Wir haben auch keine Expertenmeinungen im Sinne von Konsensuskonferenzen eingeschlossen.

Es wird ganz schwierig, dass das Institut jemals nur auf Expertenmeinungen hin Empfehlungen ausspricht. Das ist kaum vorstellbar.

Antje Schuster: Das geht auch nicht, wobei die Expertenmeinungen auf Literatur fußen sollten. Sie kennen wahrscheinlich die Stellungnahme aus der Monatsschrift „Kinderheilkunde“ – „Rezidivierende obstruktive Bronchitis und Asthma bronchiale im Vorschulalter“ – der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde. Darin ist eine ganze Reihe von Studien angeführt, die sie zur Unterstützung ihrer Meinung heranziehen; aber sie drücken sich auch so aus, wie wir uns bislang ausgedrückt haben. Dieses Indiz führt uns in die Richtung der Diagnose Asthma bronchiale, sichert sie aber nicht.

Moderator Peter T. Sawicki: Frau Eikermann.

Michaela Eikermann: Ich möchte noch einmal auf die Studien, die wir eingeschlossen haben, zurückkommen. Gerade die Algorithmen in Kohortenstudien haben wir durchaus in den Bericht aufgenommen. Indirekt haben wir auch die Expertenmeinungen darin, denn der A-Bericht und der C-Bericht sind letztlich nicht ganz trennscharf. Wir haben sämtliche aktuellen internationalen und nationalen Leitlinien ausgewertet und auch nicht den Filter Evidenzbasierung darübergelegt. Wir haben uns alle reinen Konsensusleitlinien angesehen. Insofern haben wir die Informationen, wenn auch indirekt, durchaus ausgewertet.

Antje Schuster: Das österreichische Papier, das sich gerade damit beschäftigt?

Michaela Eikermann: Wenn es das ist, was ich denke, hat es ein Einschlusskriterium nicht erfüllt; das müsste ich mir aber noch einmal anschauen. Dann wäre aber im V06-02A-Bericht aufgeführt, warum es nicht eingeschlossen ist.

Antje Schuster: Es ist ein reiner Konsensus, nur die Literatur gibt Aufschluss. Die MAS-Studie ist eine wichtige Kohortenstudie, Ulrich Wahn und Mitarbeiter, und die Tucson-Arizona-Studie, Fernando Martinez und Mitarbeiter.

Michaela Eikermann: Castro-Rodriguez et al. ist Bestandteil des Berichts.

Stefan Lange: Was die Sache noch verkompliziert, ist, dass wir eine spezifische Aussage zu 2- bis unter 5-jährigen Kindern treffen sollen und müssen. Wenn diese Kohorte im Wesentlichen ältere Kinder, Jugendliche oder gar Erwachsene umfasst, dann hilft uns das herzlich wenig, weil wir nichts Genaues über die jüngeren Kinder wissen. Wir wissen, dass das besonders schwierig ist, dass es schon Sinn macht, hier zu differenzieren.

Claudia Hens: Das sind ja alles Geburtskohortenstudien, in denen Kinder quasi von Geburt an über einen längeren Zeitraum verfolgt werden. Es beschränkt sich nicht auf die Altersgruppe, die hier zur Debatte steht, aber zumindest der Ausschnitt für diese Altersgruppe ist in den Geburtskohortenstudien enthalten. Darin hat man dann auch den Ausblick für 2- bis 5-Jährige: Was ist mit diesen Kindern im Alter von 10 bis 13? Insofern kann man da einen gewissen Rückschluss ziehen.

Stefan Lange: Da stimme ich Ihnen in der Tat zu. Das wäre sehr hilfreich.

Claudia Hens: Zu jeder dieser Geburtskohortenstudien gibt es immer mehrere Publikationen. Es gibt nicht nur eine, sondern einen ganz Strauß von Publikationen sowohl zur MAS- als auch zur Tucson-Kohortenstudie.

Michaela Eikermann: Wir haben 2 der Studien aus Arizona eingeschlossen, einmal Castro-Rodriguez et al. und einmal Dodge et al., die wir aber schlecht bewerten mussten. Die methodische Qualität war mangelhaft. Zum einen waren die Daten nicht konsistent. Wir haben dann eine Autorenanfrage gestellt, die Daten wurden uns aber nicht schlüssig erklärt. Zum anderen war ein wichtiger Faktor, dass zur Verifizierung der Asthmdiagnose die Elternangabe der Arztdiagnose Asthma genutzt wurde. Das war ein wichtiger Punkt, der für uns zur Abwertung dieser Studien führte.

Antje Schuster: Das ist in Fachkreisen die Studie, die immer und überall zitiert wird, weil es wenig Besseres gibt. Haben Sie die MAS-Kohorte eingeschlossen, zum Beispiel die Arbeit von Frau Illi?

Michaela Eikermann: Die ist nicht eingeschlossen, ich weiß aber jetzt die genauen Ausschlusskriterien nicht. Das ist im Volltext gesichtet worden. Ich müsste im Bericht nachsehen, was genau der Grund war, möglicherweise die Altersgruppe. Das war relativ häufig ein Ausschlussgrund.

Torsten Schäfer: Noch einmal zu den Kohortenstudien: Kohortenstudien an sich sind sehr hilfreich, um etwas über den natürlichen Verlauf zu sagen. Wir müssen aber unsere Fragestellung im Auge behalten, die hieß: Gibt es einen wie auch immer gearteten diagnostischen Algorithmus, der uns – zum Zeitpunkt X eingesetzt – etwas darüber sagt, ob später im Leben Asthma auftritt oder nicht oder die Symptomatik im Sinne eines chronischen Asthmas beibehalten wird? So etwas haben nicht alle Kohortenstudien gemacht, sondern bei den genannten, die eingeschlossen sind – auch bei der MAS-Studie war es so –, wurde singular zum Beispiel die Hühnereiweißsensibilisierung angesprochen. Das wurde untersucht, das sind Risikofaktoren für ein späteres Asthma. Hier wurde aber kein diagnostischer Algorithmus getestet, der geeignet wäre, zu sagen: Mit dieser oder jener Sicherheit kann ich ein späteres Asthma finden.

Antje Schuster: Das stimmt.

Moderator Peter T. Sawicki: Frau Hens.

Claudia Hens: Diese Geburtskohorten hatten zunächst einen anderen Ansatz. Aus dem Verlauf der Kohortenstudien werden dann häufig Hypothesen generiert. Über die Zeit kann man sicher Risikofaktoren feststellen, aber die Fragestellung war nicht von Anfang an so, wie wir sie jetzt für die Auswertung benötigen.

Torsten Schäfer: Es geht noch nicht einmal um die Fragestellung, Risikofaktoren zu finden, sondern unsere Fragestellung ist die nach einem diagnostischen Algorithmus. Risikofaktoren für Asthma kennen wir genug. Wir wollen einen diagnostischen Algorithmus, der mit einigermaßen Sicherheit sagt: Das, was heute da ist, ist auch in Zukunft Asthma oder eben nicht.

Ich bin allerdings, was solche Studien angeht, nicht so pessimistisch wie Frau Schuster. Bei Arzneimittelstudien gibt es sicherlich große Schwierigkeiten, Kinder einzuschließen, aber wir kennen die Mosaiksteinchen, um die es geht, die wir vielleicht nur entsprechend zusammenfügen müssen. Die sind alles andere als invasiv. Warum soll man die nicht prospektiv testen können, indem man hier einen solchen und dort vielleicht einen anderen Diagnosealgorithmus anwendet, der das Kind gar nicht belastet, der nur Fragen stellt – die Lungenfunktion machen wir in dem Alter auch nicht –, um valide Daten für Deutschland zu gewinnen?

Moderator Peter T. Sawicki: Vielleicht ist auch die Studienkultur in Deutschland nicht genügend ausgeprägt. Ich habe gerade vor einer Stunde mit einer Journalistin gesprochen, die sagte, sie sei schwanger gewesen und habe sich – auch mit dem Kind – für eine Studie zur Verfügung gestellt, allerdings nicht in Düsseldorf, sondern in München. Sie habe nie wieder etwas davon gehört. Hinterher habe sie versucht anzurufen, sei vorbeigegangen, um zu fragen, was daraus geworden, wie das Ergebnis sei. – Völliges Desinteresse der Kollegen. Man muss die Patienten dann auch wertschätzen und sagen: Die Studie ist wichtig für uns. Wir werden Sie kontaktieren, wir sagen Ihnen Bescheid. – Bei manchen ist ein bisschen wenig Interesse vorhanden.

Antje Schuster: Das betrifft vor allen Dingen diagnostische Studien. Bei Therapiestudien sieht es vielleicht etwas besser aus, was das ärztliche Interesse oder das ärztliche Engagement angeht. Es müsste auch erst einmal Geld für solche Diagnostikstudien zur Verfügung stehen. Das kann alles in Angriff genommen werden, aber über solche Ergebnisse kann man vielleicht in 8 Jahren sprechen.

Stefan Lange: Ein Problem trifft auf die von Ihnen angesprochene Kohorte zu, die Autorin heißt Illi. Oft ist das Problem bei Kohortenstudien oder überhaupt epidemiologischen Studien, dass die Daten in einer Weise präsentiert werden, dass sie für uns nur eingeschränkt nutzbar sind. Hier ging es uns um eine diagnostische Fragestellung, bei der man idealerweise eine Kategorisierung hat: Test positiv oder negativ, hat Krankheit oder nicht, entwickelt Krankheit oder nicht.

Wenn man nur eine Darstellung bekommt, dass bestimmte Charakteristiken, Assoziationen im Zeitverlauf im Sinne von Odds Ratios oder relativen Risiken dargestellt werden, dann kann man die entscheidenden Daten nicht mehr generieren. Das macht ein gewisses Problem. Dann kann man zwar sagen, die Atopie oder die Obstruktion ist mit einer 50-prozentigen Risikoerhöhung assoziiert, später tatsächlich ein chronisches Asthma zu entwickeln, aber das in die eigentlich interessierenden Merkmale umzurechnen, dass ich etwas über die Sicherheit der Diagnose weiß, funktioniert dann meist nicht. Das kann bei solchen Arbeiten schon einmal ein Problem sein. – Das wollte ich nur noch einmal zur Erläuterung anmerken.

Antje Schuster: Machen Sie in solchen Fällen dann Autorenanfragen? Es ist ja ein Riesenaufwand, die Daten noch einmal auf andere Weise zu berechnen.

Moderator Peter T. Sawicki: Es ist die Frage, ob die Autoren überhaupt dazu gewillt sind.

Stefan Lange: Prinzipiell machen wir Autorenanfragen, wenn uns in Publikationen etwas unklar ist. Für den vorliegenden Fall kann ich das nicht hundertprozentig sagen, das müsste ich noch einmal checken. – Ist das gemacht worden, Frau Eikermann?

Michaela Eikermann: Wir haben es in dem vorliegenden Fall gemacht, aber auf einer etwas weiteren Stufe. Da für einige der Volltexte die Daten nicht konsistent oder nicht vollständig waren, haben wir Autorenanfragen an alle Autorengruppen gestellt. Es haben wenige geantwortet und niemand zufriedenstellend. Die Fragen, die wir hatten, haben wir durch die Autorenanfragen nicht klären können.

Stefan Lange: Wenn wir einen Studienpool von interessierenden oder möglicherweise passenden Studien haben, fragen wir bei Projekten typischerweise zunächst einmal generell, ob die Autoren überhaupt bereit sind, auf Anfragen zu antworten. Das machen wir aus Effizienzgründen. Solch eine Autorenanfrage ist mitunter ziemlich aufwendig. Aus Erfahrung weiß man, dass nur ein gewisser Prozentsatz von Autoren antwortet. Wenn also schon auf die erste Anfrage, auf die man nur ein Ja oder Nein per Knopfdruck abgeben müsste, nicht geantwortet wird, stellen wir keine weiteren Fragen.

Moderator Peter T. Sawicki: Das waren unsere Fragen. Wir kommen zu

Tagesordnungspunkt 3:

Verschiedenes

Claudia Hens: Es geht mir noch einmal um den Einschluss der Bisgaard-Studie. Ich muss gestehen, dass ich ein wenig verblüfft war, dass wir zu diesem Hearing, in dem es mehr um die Diagnosestellung geht, eingeladen wurden. Unter dem Aspekt haben wir uns aber entschlossen, noch einmal herzukommen. Das war beim letzten Mal schon Teil der Erörterung. Insofern möchte ich an diesem Punkt einhaken, inwieweit das noch zur Debatte steht.

Michaela Eikermann: Wir haben Sie eingeladen, weil Sie diese Stellungnahme auch zu dem C-Bericht abgegeben haben. Für den B-Bericht wird geprüft, ob diese Studien, um die es dort ging, die auch erörtert wurden, eingeschlossen werden können. Wenn diese Studie oder diese Subgruppen in den B-Bericht aufgenommen werden, dann werden wir sie selbstverständlich auch für den C-Bericht berücksichtigen. Aber Genaueres, ob und welche Studien in welcher Form aufgenommen werden, kann ich Ihnen zurzeit nicht sagen.

Claudia Hens: Eine Fragestellung, gerade was die Bisgaard-Studie betraf, war, inwieweit die Vorbehandlung mit einem inhalativen Steroid Einfluss auf das Ergebnis hatte. Inwieweit würde es, wenn wir diese Subgruppenanalyse noch liefern könnten, die Aufnahme positiv beeinflussen?

Michaela Eikermann: Heute ist tatsächlich nur der Bericht V06-02C Gegenstand der Erörterung. Das wäre Gegenstand der Erörterung zu V06-02B gewesen. Das Verfahren ist ja abgeschlossen.

Claudia Hens: Okay.

Moderator Peter T. Sawicki: Weitere Anmerkungen unter „Verschiedenes“? – Nein. Dann bleibt mir nur noch, mich für Ihr Kommen und die Diskussion zu bedanken.

Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-------------|
| A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen | A 2 |
| Stellungnahmen zum Vorbericht V06-02C Teil 1 | A 2 |
| A 1.1 Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V / Gesellschaft Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V. / Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e. V. | A 2 |
| A 1.2 Deutscher Allergie- und Asthmabund e. V. | A 6 |
| A 1.3 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. | A 9 |
| Stellungnahmen zum Vorbericht V06-02C Teil 2 | A 15 |
| A 1.4 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. | A 15 |
| A 1.5 MSD Sharp & Dohme GmbH | A 19 |

A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

Stellungnahmen zum Vorbericht V06-02C Teil 1

A 1.1 Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. / Gesellschaft Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V. / Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e.V.

Autoren:

Bufe, Albrecht, Prof. Dr. med.

Hartmann, Wolfram, Dr. med.

Schuster, Antje, Prof. Dr. med.

In Vertretung für: Prof. Dr. med. Gesine Hansen

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.

bvkdj.

Berufsverband der
Kinder- und Jugendärzte e.V.

EINGEGANGEN 16. Juli 2008

IQWiG
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

EINGANG
Ex Duen
09. JULI 2008

07.07.08



Stellungnahme zum Vorbericht „Wissenschaftliche Bewertung verschiedener Untersuchungsmethoden zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis < 5 Jahren“ Auftrag V06-02C

Dieser Bericht beschäftigt sich mit Methoden zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis unter 5 Jahre und kommt zu dem Schluss, dass ein „herausragendes und deshalb zu empfehlendes diagnostisches Verfahren für die relevante Altersgruppe“ auf der Basis der untersuchten Literatur nicht festgestellt werden kann.

In der Schlussfolgerung heißt es: „Für keines der untersuchten Verfahren liegen ausreichende Belege vor, dass mit dieser Maßnahme die Diagnose „Asthma bronchiale“ sicher zustellen ist. Dieses ist insbesondere vor dem Hintergrund der möglichen Erweiterung des DMP von Bedeutung.“

Das IQWiG schließt mit dem Fazit, dass „eine evidenzbasierte belastbare Empfehlung für ein valides einzelnes diagnostisches Instrument bzw. eine einzelne diagnostische Methode“ nicht ableitbar sei. Somit könne „kein Untersuchungsverfahren als hinreichend sicher empfohlen werden“.

Mit diesem Fazit würden die unterzeichnenden medizinischen Fachgesellschaften konform gehen, sofern man sich ausschließlich auf die reinen und selektiven methodischen Kriterien beziehen könnte, die das IQWiG für seine Analyse verwendet hat.

Es darf hieraus aber keinesfalls geschlossen werden, dass die Diagnose eines Asthma bronchiale als Voraussetzung für eine rationale Therapie im Alter zwischen 2 und 5 Jahren und damit eine Aufnahme in ein strukturiertes Behandlungsprogramm unmöglich ist. Das entspricht weder der gängigen wissenschaftlichen Literatur, noch der klinischen Realität und der Erfahrung.

Strukturierte Stellungnahme zu der Schlussfolgerung des IQWiG:

1. Im IQWiG-Bericht V06-02A werden zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale in dieser Altersgruppe unter Berücksichtigung aller Asthmaleitlinien die Anamnese, die körperliche Untersuchung und der Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen genannt. Als einheitlich empfohlene Diagnosekriterien wurden die Symptome Giemen, Husten und – mit einer Ausnahme – rezidivierende Atemnot wie auch die Risikofaktoren eigener oder familiärer atopischer Erkrankungen identifiziert. Nach dem Vergleich der Leitlinienempfehlungen wurde festgehalten, dass ein „Referenzstandard

möglicherweise aus mehreren diagnostischen Schritten besteht, die miteinander, z. B. im Sinne eines klinischen Index oder eines Algorithmus, verknüpft sind“.

Schlussfolgerung: Damit erkennt das IQWiG nach Analyse der Datenlage einen klinischen Index oder einen klinischen Algorithmus als Diagnosekriterium grundsätzlich an.

2. Die vom IQWiG angewandten Literatur-Suchkriterien haben zur Diagnosestellung von Asthma im Kindesalter lediglich zwei Veröffentlichungen identifiziert (McKenzie et al. und Avital et al.). In beiden Veröffentlichungen wurden diagnostische Methoden eingesetzt, die erfahrungsgemäß in dieser Altersgruppe, oft schon mangels Kooperation, in der Routinediagnostik nicht anwendbar sind und die für eine Differenzierung zu anderen obstruktiven Atemwegserkrankungen nicht geeignet sind. Eine Reihe von anderen klinisch relevanten Veröffentlichungen wurde zwar überprüft, aber aufgrund mangelnder Erfüllung der Einschlusskriterien nicht berücksichtigt.

Schlussfolgerung: Veröffentlichungen, die sich mit altersgemäßen Diagnosekriterien beschäftigen, wurden in die Analyse nicht einbezogen.

3. Die Übertragung der gewünschten zunehmend strengeren wissenschaftlichen Studienkriterien in der Evidenz-basierten Medizin auf die Altersgruppe der Kinder ist aus biologischen, technischen und ethischen Gründen in vielen Fällen nicht möglich. Mangelnde Anzahl und/oder Qualität von Studien, insbesondere in der Altersgruppe der 2- bis 5-jährigen Vorschulkinder, ist ein für die Pädiatrie leider häufiges Phänomen. In der Versorgungssituation von chronisch kranken Kindern müssen die betreuenden Ärzte sich bei ihren Entscheidungen auf die aktuelle, wenn auch formal nicht optimale, Grad 1-Evidenz-basierte Studienlage stützen. Die Diagnosestellung des Asthma bronchiale, einer komplexen Entzündungserkrankung der Atemwege, in der Altersgruppe 2- bis 5-jähriger Kinder gehört dazu. In diesem Zusammenhang sei exemplarisch der sogenannte ISAAC-Fragebogen erwähnt, der einen komplexen klinischen Algorithmus abfragt und mittlerweile international evaluiert ist. Er wird auch für Kinder des Alters zwischen 2 und 5 Jahren verwandt, wurde von IQWiG in seiner Analyse aber nicht berücksichtigt.

Schlussfolgerung: Werden altersgemäße klinische Algorithmen verwendet und auf der Basis der existierenden Literatur analysiert, können klinische Diagnosekriterien für die Altersgruppe 2 bis 5 Jahre identifiziert und reproduzierbar angewandt werden.

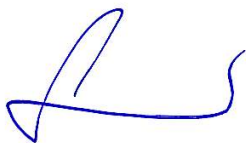
4. Zusammenfassung:

Das Asthma bronchiale im Alter von 2 bis 5 Jahren kann nicht durch eine einzige diagnostische Methode sicher erfasst werden, so wie dies beispielsweise auch für das Erwachsenenasthma oder für die Chronisch obstruktive pulmonale Erkrankung (COPD) nicht möglich ist. Es existieren aber kombinierte klinisch orientierte Algorithmen und Diagnosekriterien, durch welche die Diagnose mit hoher Wahrscheinlichkeit gestellt werden kann. Die Literatur dazu hat einen eher niedrigeren Evidenzgrad, bedingt durch das Alter der Patienten und die daraus resultierende technische und ethische Begrenzung der Methodenentwicklung, ein durchaus bekanntes Phänomen der klinischen Forschung im Kindesalter. Unter diesen Bedingungen müssen die wissenschaftlichen Kriterien aus Praktikabilitätsgründen altersgemäß adaptiert werden.

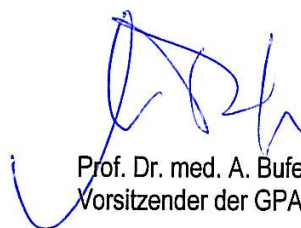
Die unterzeichnenden Fachgesellschaften sind sehr gerne bereit, an der Erarbeitung eines verbindlichen Algorithmus oder Diagnoseindex für das Asthma bronchiale im Alter von 2 bis 5 Jahren mitzuwirken und dabei die eigene fachliche Kompetenz einzubringen. Sicher ist, dass es in diesem Alter das Asthma bronchiale gibt und dass man es mit hoher Sicherheit durch klinische Methoden erfassen kann.

Liste der nicht berücksichtigten, aber klinisch wichtigen Studien:

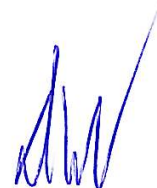
- Arshad, S. H., R. J. Kurukulaaratchy, et al. (2005). "Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age." Chest **127**(2): 502-8.
- Bisgaard, H. and S. Szefler (2007). "Prevalence of asthma-like symptoms in young children." Pediatric Pulmonology **42**(8): 723-728.
- Castro-Rodriguez, J. A., C. J. Holberg, et al. (2000). "A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing." Am J Respir Crit Care Med **162**(4 Pt 1): 1403-6.
- Chan, E. Y., I. Dundas, et al. (2005). "Skin-prick testing as a diagnostic aid for childhood asthma." Pediatr Pulmonol **39**(6): 558-62.
- Chauliac, E. S., M. Silverman, et al. (2006). "The therapy of pre-school wheeze: Appropriate and fair?" Pediatr Pulmonol.
- Devulapalli, C. S., K. C. L. Carlsen, et al. (2007). "Severity of obstructive airways disease by two years predicts asthma at 10 years of age." Thorax: thx.2006.060616.
- Frank, P. I., J. A. Morris, et al. (2008). "Long term prognosis in preschool children with wheeze: longitudinal postal questionnaire study 1993-2004." Bmj: bmj.39568.623750.BE.
- Godfrey, S., K. Uwyied, et al. (2004). "Is clinical wheezing reliable as the endpoint for bronchial challenges in preschool children?" Pediatr Pulmonol **37**(3): 193-200.
- Guilbert, T. W., W. J. Morgan, et al. (2004). "Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma." J Allergy Clin Immunol **114**(6): 1282-1287.
- Illi, S., E. von Mutius, et al. (2006). "Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study." Lancet **368**(9537): 763-70.
- Lau, S., S. Illi, et al. (2003). "Transient early wheeze is not associated with impaired lung function in 7-year-old children." Eur Respir J **21**(5): 834-41.
- Matricardi, P. M., S. Illi, et al. (2008). "Wheezing in childhood: Incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence." Eur Respir J: 09031936.00066307.
- Turner, S. W., L. J. Palmer, et al. (2004). "The relationship between infant airway function, childhood airway responsiveness, and asthma." Am J Respir Crit Care Med **169**(8): 921-7.
- Valovirta, E., V. S. Kocevar, et al. (2002). "Inpatient resource utilisation in younger (2-5 yrs) and older (6-14 yrs) asthmatic children in Finland." Eur Respir J **20**(2): 397-402.
- Vilozni, D., L. Bentur, et al. (2007). "Exercise Challenge Test in 3- to 6-Year-Old Asthmatic Children." Chest **132**(2): 497-503.



Prof. Dr. med. A. Schuster
Vorstandsmitglied der GPP



Prof. Dr. med. A. Bufe
Vorsitzender der GPA



Dr. med. W. Hartmann
Präsident des BVKJ

in Vertretung für
Prof. Dr. med. G. Hansen
Vorsitzende der GPP

A 1.2 Deutscher Allergie- und Asthmabund e. V.

Autoren:

Voigtmann, Ingrid, Dipl.-Ing.

Adresse:

Frau Dipl.-Ing. Ingrid Voigtmann
Deutscher Allergie- und Asthmabund e. V.
Fliebtstraße 114
41061 Mönchengladbach



Stellungnahme des DAAB zum Vorbericht V06-02C

Wissenschaftliche Bewertung verschiedener Untersuchungsmethoden zur

Diagnosestellung eines Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren

3.1) Fazit

Das Fazit des Vorberichts V06-02C, dass es für die Diagnose des Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren keinen „Goldstandard“ gibt, ist nach den Ergebnissen der Experten im UA DMP nicht besonders überraschend. Wir verweisen hier erneut auf den Experten-Konsens vom 18.05.2005, dass diese Altersgruppe in ein DMP Asthma einbezogen werden kann und dass an diese Altersgruppe keine höheren Maßstäbe gelegt werden sollten als für ältere Kinder, Jugendliche und Erwachsene. Daraus ging klar hervor, dass es für die Diagnose von Asthma bronchiale für keine Altersgruppe sog. harte Daten gibt. Das heißt aber auch, dass bei Kindern < 5 Jahren die Diagnose Asthma gestellt werden kann und damit auch in einem DMP behandelt werden könnten - ebenso wie ältere Kinder, Jugendliche und Erwachsene. Diese Ungleichbehandlung war auch ein Anlass für das BMG hier eine Überprüfung zu fordern.

3.2) Allergien

Allergien spielen bei Asthma bronchiale im Kleinkindalter eine sehr wichtige Rolle. Allergien haben eine steigende Tendenz (siehe auch Verbraucherpolitische Konferenz „Allergien: Besser schützen. Wirksam vorbeugen“ des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) am 13. September 2007) Sie sind die häufigste Ursache für Asthma bronchiale. Kinder und Jugendliche, bei denen Asthma bronchiale die häufigste chronische Erkrankung darstellt, werden zu spät behandelt. Die Diagnose eines Asthma bronchiale der 2- 5-Jährigen erfolgt in den neuen evidenzbasierten Asthma-Leitlinien vor allem durch Anamnese, körperliche Untersuchung und den Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen. Einheitlich werden als Diagnosekriterien Husten, Giemen und in fast allen Fällen rezidivierende Atemnot und die Risikofaktoren der eigenen oder familiären atopischen Erkrankung genannt.





3.3) Unterversorgung

Der Standpunkt des DAAB, dass bei dieser Altersgruppe die fehlende Diagnose Asthma bronchiale und eine Unter- bzw. Fehlversorgung gibt (siehe auch Literaturzitate in der Stellungnahme zum Vorbericht **V06-02A**), bestätigt sich z.B. in der Telefonumfrage an 9490 Kindern im Alter 1-5 Jahren (Bisgaard, Szefler, *Pediatr. Pulmonol.* 2007) aus Europa und den USA.- davon aus Deutschland 300 -, so dass es hier nicht darum gehen kann, zu warten bis es einen Goldstandard gibt, sondern es geht darum kranke Kinder zu behandeln, damit es ihnen besser geht. Hier ist nicht an primär Prävention gedacht ist, sondern an sekundär bzw. tertiär Prävention.

4.) Methodik

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 gezieltere Therapie kann die Kosten im Gesundheitswesen für diese Altersgruppe dadurch verringern, dass unnötige Behandlung bei schwächerer Erkrankung vermieden wird und weniger Erkrankungen mit starker Symptomatik auftreten.

Mönchengladbach, den 08.07.2008



A 1.3 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Autoren:

Heinen-Kammerer, Tatjana, Dr.

Thole, Henning

Wahler, Steffen, Dr. med.

Adresse:

Dr. Tatjana Heinen-Kammerer

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Hausvogteiplatz 13

10117 Berlin

**Stellungnahme zum Vorbericht
"Wissenschaftliche Bewertung verschiedener
Untersuchungsmethoden zur Diagnosestellung eines
Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis < 5
Jahren" Teil 1 - Auftrag V06-02 C**

Einleitung und Problemstellung

Am 10. Juni 2008 wurde der Vorbericht „Wissenschaftliche Bewertung verschiedener Untersuchungsmethoden zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis < 5 Jahren“ 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 substantielle 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.de

Hauptgeschäftsführerin
Cornelia Yzer

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

„Standard“ der Diagnosestellung

Die Fragen zu diesem Themenkomplex sind schon im Auftrag V06-02A beantwortet worden, basierend auf einer Analyse von Leitlinien. Das Ergebnis war, dass ein solcher Standard aus den Leitlinien nicht abzuleiten sei. Bemerkenswert ist hierbei, dass u.a. in der Stellungnahme der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie zum Vorbericht V06-02A darauf hingewiesen wurde, dass die Diagnose eines kindlichen Asthma *klinisch* gestellt wird, so dass das Ergebnis der Analyse nicht wundert. Ferner muss hier kritisch angemerkt werden, ob die Suche nach einem Goldstandard sinnvoll war bzw. ist. Für den Fall, dass alle untersuchten Verfahren gleichwertige Ergebnisse erbringen können, müsste die Sachlage ggf. anders betrachtet werden.

Seite 2/5

Eine sichere Diagnosestellung ist, wie vom G-BA gefordert, hingegen aus verschiedenen Gründen möglich.

Entgegen dem Eindruck, dass ein Einschluss in das DMP Asthma gemäß den Festlegungen des G-BA nicht möglich sei (siehe u.a. V06-02B, Abschnitt 1.4, S. 3), ist dies sehr wohl der Fall, weil:

1. der G-BA keine Goldstandard-Diagnostik fordert, sondern eine klinische Diagnose an die Spitze seiner Festlegungen setzt: *„Die Diagnostik des Asthma bronchiale basiert auf einer für die Erkrankung typischen Anamnese, ggf. dem Vorliegen charakteristischer Symptome, und dem Nachweis einer (partiell-) reversiblen Atemwegsobstruktion bzw. einer bronchialen Hyperreagibilität.“¹*;
2. die Festlegungen des G-BA bislang eben gerade keine Definitionen zu Kindern der Altersgruppe 2-5 Jahre enthalten, womit die in den Regelungen des G-BA enthaltenen Regelungen zu apparativen Untersuchungen nicht automatisch als „zu erfüllen auch für Kinder“ gelten können. Im Gegenteil kann es sein, dass für Kinder spezifizierte abweichende Anforderungen definiert werden.

Fehlender Diagnosestandard ist kein Grund gegen DMP-Aufnahme

Mithilfe der in DMPs regelhaft notwendigen Qualitätssicherung von Maßnahmen und der notwendigen (Indikatorbasierten) Dokumen-

¹ <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-137/2004-09-21-dmp-asthma.pdf> (S. 4 der PDF) (Zugriff: 08.07.08, 12:45 Uhr)

tation ist es zweifelsohne möglich, Daten von hoher Qualität zu generieren, die i.S. einer epidemiologischen Studie im Verlauf einiger weniger Jahre vermutlich mehr Klarheit in die Frage bringen als alle hierzu beim IQWiG bearbeiteten Aufträge zusammen.

In diesem Sinne ist es gerade wegen der fehlenden Diagnosestandards schon jetzt absehbar, dass der Einschluss von Kleinkindern in ein DMP sinnvoll ist.

Darüberhinaus ist absehbar, dass gerade wegen der unklaren Diagnosesituation mit der Aufnahme in ein DMP eine Unterversorgung vermieden werden kann. Das sollte auch das vordringliche zu klärende Ziel der Frage sein.

Seite 3/5

Dies wird auch durch eine Ausführung des Abschlussberichtes A05-14 unterstrichen, wo es auf S. 153 heißt: **„Beim chronischen Asthma ist die Erfassung der Symptomatik der Erkrankung auch für die Altersgruppe von 2 bis 5 Jahren jedoch durch Beobachtung der Kinder und Dokumentation der Symptome durch Betreuer möglich [80].“**

Es müsste diskutiert werden, inwiefern die vom IQWiG selbst zitierte Quelle 80 im Abschlussbericht A05-14 eine geeignete Evidenz für die Beantwortung der Frage des Berichtes V06-02C i.S. eines geeigneten Diagnosestandards darstellt.

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 hier vorliegenden Diagnoseaufträgen 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.

Dies betrifft sowohl die Situation innerhalb des (möglichen) DMPs als auch außerhalb, da Aufträge zu beiden Bereichen 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.² 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.

Seite 4/5

Ferner finden sich zum Hintergrund der Aufteilung in immer mehr Subaufträge keine Informationen mehr, ebenso fehlen diese Informationen zur Frage der Zusammenführung der Aufträge.

Die fehlenden Angaben sind zu ergänzen, insbesondere Zeitpunkte und Inhalte von Gesprächen / Konkretisierungen, die Recherchestrategie zur Konkretisierung des Auftrages und die Auswahlkriterien für die recherchierten Quellen, sowie die begründende Darlegung 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 Aussagen in einem Vorgehen dar, das nicht mehr mit Augenmaß geführt wird. Bereits die ersten Analysen in dem Themenfeld haben das ergeben, was lange bekannt ist, in Stellungnahmen der Pädiatrischen Fachgesellschaften bereits vorgetragen wurde und – fast noch schlimmer – in einer 90-seitigen ausführlichen Stellungnahme der pädiatrischen Pneumologen³ aufgearbeitet und bereits seit längerer Zeit öffentlich zugänglich ist:

Die Diagnosestellung zum kindlichen Asthma erfolgt überwiegend klinisch, und es gibt den Bedarf für ein DMP, gerade wegen unklarer Diagnosestandards und möglicher daraus resultierender Unterversorgung.

² Bundestagsdrucksache BT 16/3100, S. 151;

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

³ <http://gpp.web.med.uni-muenchen.de/download/DMP-Broschuere.pdf> (Zugriff: 08.07.08, 11:30 Uhr)

Die in verschiedenen Berichten des IQWiG enthaltenen Aussagen, dass ein Referenz- oder sogar Goldstandard für die Diagnose erforderlich sei, ist falsch. Selbst der G-BA führt klinische Parameter an erster Stelle, und gerade weil es um die Findung einer Meinung für ein DMP Asthma für Kinder geht, können die apparativen Verfahren, die für das bisherige Erwachsenen-DMP gelten, auf keinen Fall als zwingend zu erfüllende Anforderung auf die Kinder übertragen werden – die Feststellung, was hier geeignet ist, kann nur Ergebnis der Verfahren sein, und eben nicht Voraussetzung.

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 Montelukast 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.

Seite 5/5

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 scheinen maßgeblich akademisch motiviert zu sein.

Desweiteren führt die Vorgehensweise des IQWiG, „sichere“ Aussagen erzeugen zu wollen, zu Verzerrungen in den Berichten. Die Aussage „Eine evidenzbasierte belastbare Empfehlung für ein valides einzelnes diagnostisches Instrument bzw. eine einzelne diagnostische Methode ist nicht ableitbar.“ (V06-02C, S. 60) ist bedingt durch das Vorgehen des IQWiG, und entspricht eben nicht der Tatsache, dass es keine Evidenz gäbe.

Die von den pädiatrischen Pneumologen herausgegebene Stellungnahme „DISEASE-MANAGEMENT-PROGRAMM für ASTHMA BRONCHIALE im KINDES- UND JUGENDALTER“ scheint für die hier anstehende 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. Für den Fall, dass sich im Rahmen der hier vorgeschlagenen Vorgehensweisen gezielte Fragen ergeben, wäre ggf. eine gezielte Analyse der Studiensituation durch das IQWiG hilfreich.

Alle hierzu 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, 08.07.08

Stellungnahmen zum Vorbericht V06-02C Teil 2

A 1.4 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Autoren:

Heinen-Kammerer, Tatjana, Dr.

Thole, Henning

Wahler, Steffen, Dr. med.

Adresse:

Dr. Tatjana Heinen-Kammerer

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Hausvogteiplatz 13

10117 Berlin

**Stellungnahme zum Vorbericht
"Wissenschaftliche Bewertung verschiedener
Untersuchungsmethoden zur Diagnosestellung eines
Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis < 5
Jahren" - Auftrag V06-02C Teil 2**

Einleitung und Problemstellung

Am 10. September 2008 wurde der Vorbericht „Wissenschaftliche Bewertung verschiedener Untersuchungsmethoden zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis < 5 Jahren, Teil 2 Wirksamkeit der Tests“ vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Anhörung gestellt.

Seite 1/3

Durch das am 1. April 2007 in Kraft getretene GKV-WSG werden substantielle Änderungen an der Arbeit des IQWiG festgelegt, die insbesondere die Beteiligungsrechte und die Transparenz des Verfahrens betreffen. Aufgrund der mehr als komplexen Gestaltung des vorliegenden Vorberichtes im Zusammenhang mit allen anderen Aufträgen im Themenbereich „Asthma“ entsteht der Eindruck, dass sowohl die Transparenz als auch die Beteiligung in diesem Verfahren nicht gut umgesetzt worden sind.

Die einzelnen zu einer Kritik führenden Punkte sind:

Unklare Beteiligung

Die Konkretisierung des Auftrages folgte weit vor verschiedenen weiteren Festlegungen zur konkreten Auftragsbearbeitung, u.a. zur Aufteilung des Auftrages V06-02C in zwei Teile. Ferner gab es zwar eine Hinzuziehung von Patientenvertretern (ohne dass hierzu allerdings die Auswahlkriterien dargelegt worden sind), diese fand aber ebenfalls vor der Aufteilung der Aufträge statt.

Es ist somit unklar, inwiefern die Beteiligung tatsächlich eine sachgerechte Diskussion aller in Frage kommenden Verfahrensaspekte ermöglicht hat. Die diesbezüglichen Angaben in den bisher veröffentlichten Dokumenten sind unzureichend.

Unklare Verkopplung der verschiedenen Aufträge

Im Ergebnis bleibt die Verkopplung der verschiedenen Aufträge unklar. Aufgrund der nacheinander geschalteten Bearbeitung und der fehlenden Möglichkeit, eine zusammenhängende Stellungnahme abzugeben, könne verschiedene Aspekte nicht korrekt adressiert werden. Die Stellungnahme wird dadurch mindestens erschwert, wenn nicht gar unmöglich gemacht.

Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
Telefon 030 20604-0
Telefax 030 20604-222
www.vfa.de

Hauptgeschäftsführerin
Cornelia Yzer

Insofern ist mindestens zu fordern, dass der zusammenfassende Bericht, der laut Angaben des IQWiG aus den beiden Teilaufträgen V06-02C Teil 1 und 2 erstellt wird, als neues Teilverfahren betrachtet wird und dementsprechend auf allen Stufen der Bearbeitung (Berichtsplan, Vorbericht, ggf. Amendments) zur Anhörung gestellt wird. Die alleinige Zusammenführung beider Vorberichte aus V06-02C Teil 1 und 2 ohne erneuten Verfahrensdurchlauf muss als unzureichend betrachtet werden.

Unklare Berücksichtigung des Vorschlages für ein DMP

Bereits an anderer Stelle wurde dem IQWiG in einer Stellungnahme mitgeteilt, dass der Entwurf eines DMP für Kinder bereits existiert. Es ist bislang unklar, inwiefern dieser Entwurf in der bisherigen Auftragsbearbeitung berücksichtigt wurde, und ob es Rücksprachen mit den an der Erstellung des DMP beteiligten Fachgesellschaften gegeben hat.

Seite 2/3

Unklarer Umgang mit klinischen Symptomen

Im Abschnitt 5.3.2.1 wird ausgeführt, dass klinische Aufgreifkriterien z. T nicht als Einschlusskriterien betrachtet wurden. Dies irritiert insofern, als im Entwurf des DMP¹ für Kinder ausdrücklich genannt wird, dass solche klinischen Aufgreifkriterien relevant sind, was zum Einschluss hätte führen müssen.

Der Vorbericht sollte an dieser Stelle korrigiert werden.

Unklare Aussage im Vorbericht

Auf S. 38 des Vorberichtes wird im zweiten Absatz von oben konstatiert: „Dieser Effekt hielt allerdings nicht in der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode an“. Das Fluticason scheint gemäß der Darstellung im Text interventionell bei den Kindern gegeben worden zu sein, die diagnostische Aufgreifkriterien erfüllt hatte. Der mit dem oben zitierten Satz gezeigte Schluss scheint insofern nicht korrekt zu sein. Der Absatz sollte überarbeitet werden.

Zusammenfassende Wertung

Die bisher vorliegenden Berichte – Abschluss- oder Vorberichte – zum Thema Asthma bei Kindern stellen sich als Konvolut von Aussagen in einem Vorgehen dar, das nicht mehr mit Augenmaß geführt wird. Bereits die ersten Analysen in dem Themenfeld haben das ergeben, was lange bekannt ist, in Stellungnahmen der Pädiatrischen Fachgesellschaften bereits vorgetragen wurde und – fast

¹ <http://gpp.web.med.uni-muenchen.de/download/DMP-Broschuere.pdf>, (Zugriff: 08.10.08, 13:25 Uhr)

noch schlimmer – in einer 90-seitigen ausführlichen Stellungnahme der pädiatrischen Pneumologen² aufgearbeitet und bereits seit längerer Zeit öffentlich zugänglich ist:

Die Diagnosestellung zum kindlichen Asthma erfolgt überwiegend klinisch, und es gibt den Bedarf für ein DMP, gerade wegen unklarer Diagnosestandards und möglicher daraus resultierender Unterversorgung.

Bei fehlenden Voraussetzungen, das hier vorgestellte Konzept der „linked evidence“ eigentlich anwenden zu können, wie das IQWiG selber feststellt, muss man zum Schluss kommen, dass dies als akademische Übung nett, aber eigentlich nicht vertretbar war.

Seite 3/3

Dieses Verfahren zeigt leider erneut deutlich auf, dass einer der zentralen Kritikpunkte die unzureichende Konkretisierung zu Beginn der Verfahren ist.

Im Gesamtpaket der Asthmaaufträge hätten die zu bearbeitenden Fragen zu Beginn mit allen relevanten zu Beteiligten im Rahmen eines Scoping-Prozesses geklärt werden müssen, um eine effektive Beantwortung der gestellten Frage zu ermöglichen.

Berlin, 08.10.08

² <http://gpp.web.med.uni-muenchen.de/download/DMP-Broschuere.pdf> (Zugriff: 08.07.08, 13:25 Uhr)

A 1.5 MSD Sharp & Dohme GmbH

Autoren:

Hens, Claudia

Krobot, Karl J., Dr. med.

Lang, Thomas, Dr. med.

Scheuringer, Monika, Dr. hum. biol.

Zeiner, Eberhard, Dr. med.

Adresse:

Dr. med. Karl J. Krobot

MSD Sharp & Dohme GmbH

Lindenplatz 1

85540 Haar

Auftragsnummer: V06-02C

Wissenschaftliche Bewertung verschiedener Untersuchungsmethoden zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren - Teil II

Wir nehmen wie folgt Stellung.

Fehlende Berücksichtigung von Studien

Der Vorbericht zu dem Verfahren V06-02C (Teil 2) nimmt für die ein- bzw. auszuschließenden Studien unmittelbar Bezug auf den zur wissenschaftlichen Erörterung stehenden Vorbericht V06-02B "*Wissenschaftliche Bewertung therapeutischer Interventionen bei Kindern von 2 bis 5 Jahren mit bronchialer Obstruktion*". Insofern setzen sich die in den beiden Anlagen aufgezeigten Punkte als Folgefehler unmittelbar in V06-02C (Teil 2) fort. Die beiden Anlagen machen wir daher zum Gegenstand auch der heutigen Stellungnahme.

Insbesondere weisen wir die Aussagen in den Vorberichten zu V06-02B und V06-02C (Teil 2) zurück, die Studie von Bisgaard et al. 2005, wäre nicht auf die deutsche Zulassung von Montelukast anwendbar.

Anlagen

Stellungnahme vom 29. Juli 2008 zu Vorbericht V06-02B
Unser Schreiben vom 20. August 2008 zu Vorbericht V06-02B

Anlage 1

Stellungnahme vom 29. Juli 2008 zu Vorbericht V06-02B

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 Studie¹ 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 β -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."²

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 3.0³, S. 44 "als anwendbar sind die Ergebnisse von Studien außerhalb des Zulassungsstatus dann anzusehen, wenn hinreichend sicher plausibel oder nachgewiesen ist, dass die Effektschätzer patienten-relevanter 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 Studie⁴ 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^{5, 6}. 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 Studie⁷ 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'

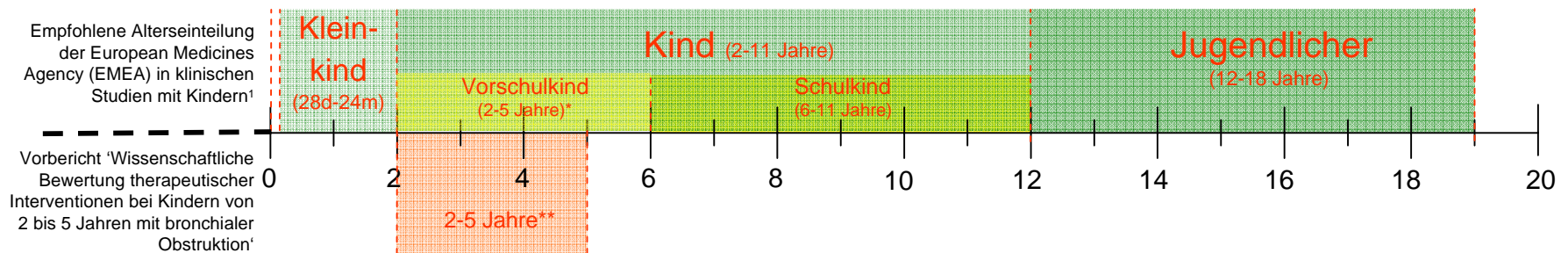
6. Referenzen

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; 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 zur Stellungnahme vom 29. Juli 2008 zu Vorbericht V06-02B (Anm. d. Red.)

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

¹CHMP/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 zur Stellungnahme vom 29. Juli 2008 zu Vorbericht V06-02B (Anm. d. Red.)

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 above¹, 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 I² 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 I² 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

¹ 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)

| Endpoint | Montelukast | | Placebo | | LS Mean Difference (95% CI) |
|---|-------------|-------------|---------|-------------|--------------------------------|
| | N | Mean value* | N | Mean value* | |
| Days with daytime asthma symptoms (%) (I²=0%)[†] | | | | | |
| 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) |
| Days with β-agonist use (%) (I²=0%) | | | | | |
| 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) |
| Patients requiring oral corticosteroid rescue (%) (I²=0%) | | | | | |
| Age <5 | 349 | 19.48 | 170 | 27.65 | p-value .042 |
| Age 5+ | 112 | 17.86 | 58 | 29.31 | .116 |
| Patients experiencing ≥1 asthma attack (%) (I²=0%) | | | | | |
| Age <5 | 349 | 26.93 | 170 | 32.94 | p-value 0.180 |
| Age 5+ | 112 | 25.00 | 58 | 31.03 | 0.467 |
| Days without asthma (%) (I²=0%) | | | | | |
| 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) |
| Physician global evaluation score (I²=18%) | | | | | |
| 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) |
| Caregiver global evaluation score (I²=0%) | | | | | |
| 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* | |
| Average global evaluation score (I²=0%) | | | | | |
| 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 ² 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 |
| Daytime asthma symptom score (%) (I²=83%)[†] | | | | | | | | |
| 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) |
| Nighttime asthma symptom score (%) (I²=81%) | | | | | | | | |
| 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) |

[†] I² statistics for heterogeneity between subgroups.

Anlage 3 zur Stellungnahme vom 29. Juli 2008 zu Vorbericht V06-02B (Anm. d. Red.)

Anlage 3

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

MEMO

TO: Felicia C Allen-Ramey
 Karl Krobot
 Monika Scheuringer
 Tao Fan
 George Philip
 William Malbecq

LOC: WPP
 Germany
 Germany
 WSN
 UGP
 Brussels

FROM: Marie-Pierre Malice **DEPT:** BARDS

LOC: Brussels

SUBJECT: Subgroup analyses by age (2-5 yrs vs. 6-14 yrs)
 (Robertson 2007)

DATE: 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).

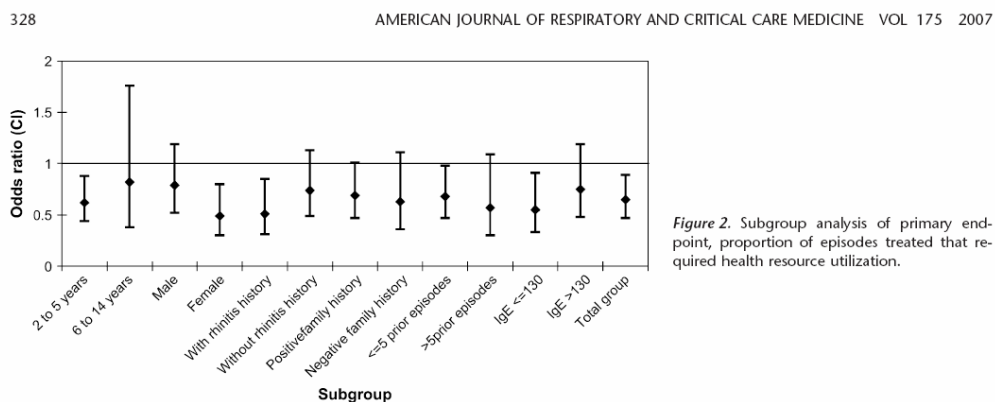


Figure 2. Subgroup analysis of primary endpoint, proportion of episodes treated that required health resource utilization.

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

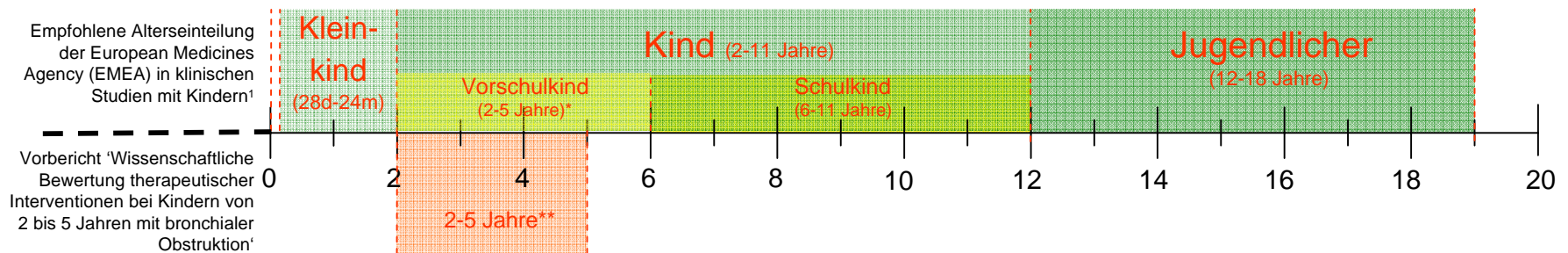
| | | Montelukast | Placebo |
|----------------------|--|---------------------|----------------|
| Age | | | |
| 2 to 5 years | No of episodes with HRU | 87 | 109 |
| | Total no. of episode treated with study medication | 294 | 270 |
| | Odds-ratio for HRU | 0.62 (0.44 to 0.88) | |
| 6 to 14 years | 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 I² 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.

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

¹CHMP/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 above¹, 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 I² 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 I² 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

¹ 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)

| Endpoint | Montelukast | | Placebo | | LS Mean Difference (95% CI) |
|---|-------------|-------------|---------|-------------|--------------------------------|
| | N | Mean value* | N | Mean value* | |
| Days with daytime asthma symptoms (%) (I²=0%)[†] | | | | | |
| 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) |
| Days with β-agonist use (%) (I²=0%) | | | | | |
| 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) |
| Patients requiring oral corticosteroid rescue (%) (I²=0%) | | | | | |
| Age <5 | 349 | 19.48 | 170 | 27.65 | p-value .042 |
| Age 5+ | 112 | 17.86 | 58 | 29.31 | .116 |
| Patients experiencing ≥1 asthma attack (%) (I²=0%) | | | | | |
| Age <5 | 349 | 26.93 | 170 | 32.94 | p-value 0.180 |
| Age 5+ | 112 | 25.00 | 58 | 31.03 | 0.467 |
| Days without asthma (%) (I²=0%) | | | | | |
| 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) |
| Physician global evaluation score (I²=18%) | | | | | |
| 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) |
| Caregiver global evaluation score (I²=0%) | | | | | |
| 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* | |
| Average global evaluation score (I²=0%) | | | | | |
| 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 ² 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 |
| Daytime asthma symptom score (%) (I²=83%)[†] | | | | | | | | |
| 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) |
| Nighttime asthma symptom score (%) (I²=81%) | | | | | | | | |
| 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) |

[†] I² 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

TO: Felicia C Allen-Ramey
 Karl Krobot
 Monika Scheuringer
 Tao Fan
 George Philip
 William Malbecq

LOC: WPP
 Germany
 Germany
 WSN
 UGP
 Brussels

FROM: Marie-Pierre Malice **DEPT:** BARDS

LOC: Brussels

SUBJECT: Subgroup analyses by age (2-5 yrs vs. 6-14 yrs)
 (Robertson 2007)

DATE: 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).

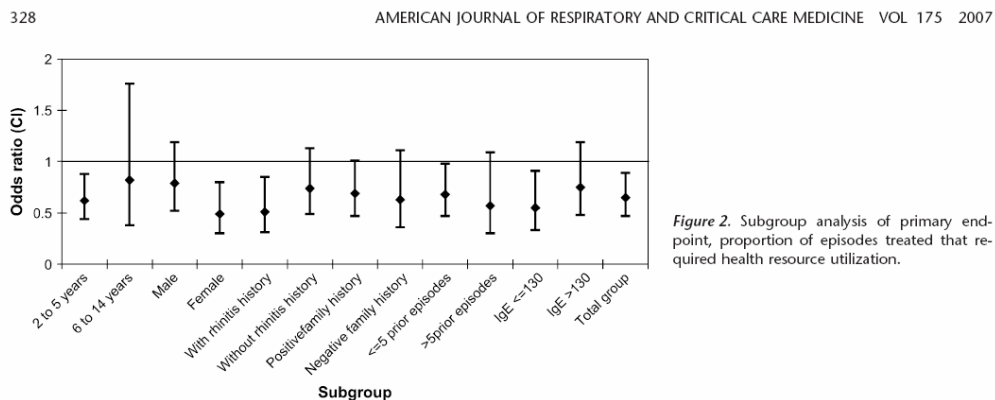


Figure 2. Subgroup analysis of primary endpoint, proportion of episodes treated that required health resource utilization.

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 I² 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 |
|---------------|--|---------------------|---------|
| Age | | | |
| 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 I² 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.

Anlage 2

Unser Schreiben vom 20. August 2008 zu Vorbericht V06-02B

MSD SHARP & DOHME GMBH
Lindenplatz 1 · 85540 Haar
Tel.: +49 89 45 61- 0
Fax: +49 89 460 10 10
www.msd.de



MSD SHARP & DOHME GMBH · Postfach 1202 · 85530 Haar

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
- Stellungnahme zum Vorbericht A06-02B
Herr Dr. Uwe Hasenbein
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

20. August 2008
Dr. Dr. Karl J. Krobot
Tel.: 089/4561-1193
Fax: 089/4561-28-1193
karl_krobot@msd.de

Vorbericht V06-02B: Ihre Anfrage vom 15. 08. 2008

Sehr geehrter Herr Dr. Hasenbein,

wir bedanken uns für Ihr Schreiben, mit welchem Sie uns allerdings erstmals mitteilen, die Studien von Knorr et al., 2001, und Robertson et al., 2007, entsprächen nicht dem Zulassungsstatus von Montelukast. Leider führen Sie auch keine Begründung an. Im Vorbericht waren beide Studien noch aufgrund der Altersbereiche ausgeschlossen; ihre Anwendbarkeit auf die Altersgruppe des Auftrages hatten wir inzwischen mit geeigneten wissenschaftlichen Methoden belegt. Für eine transparente wissenschaftliche Prüfung und Erörterung bitten wir daher um Zusendung Ihrer Gründe den Zulassungsstatus betreffend.

Zur Anwendbarkeit von Studienergebnissen bei Kindern nach dem Alter fügen wir nochmals die Kriterien der EMEA bei. Basierend auf diesen Kriterien haben wir die Studie von Robertson mit 2- bis 14-jährigen Kindern, wie sie richtig feststellen, am 6. Geburtstag stratifiziert, mit dem Ergebnis, dass die Ergebnisse der Studie auf Vorschul- und Schulkinder gleichermaßen anwendbar sind. Eine Stratifizierung am 5. Geburtstag, wie von Ihnen vorgeschlagen, wäre obsolet, da wahre Altersinteraktionen bzgl. des 6. Geburtstages durch eine solche inadäquate Subgruppenbildung maskiert werden können.

Die Studie von Knorr berührt dies nicht, da ihr Altersbereich vollständig innerhalb des Altersbandes "2. bis 6. Geburtstag" liegt, innerhalb dessen die EMEA weder nach kindlichen Entwicklungsstufen noch präferierten Darreichungsformen unterscheidet. Gleiches ergaben adäquate wissenschaftliche Interaktionstests, welche wir mit unserer Stellungnahme vom 29. Juli einreichten. Insofern wäre uns mitzuteilen, sowie im Bericht zu begründen, warum Sie in Abweichung von der EMEA weiterhin von einer Heterogenität der Ergebnisse zwischen dem 2. und 6. Geburtstag ausgehen bzw. warum ein 20%-iger Anteil 5-jähriger Kinder akzeptabel und ein solcher von 25% nicht akzeptabel sei. Bezüglich einer unangemessen kurzen Frist von fünf (!) Werktagen weisen wir schon jetzt auf einen längeren Bearbeitungsaufwand für Reanalysen hin; diese müssen an unsere Kollegen in den USA weitergeleitet und dort durchgeführt und freigegeben werden.

1 / 2

E-Mail: infocenter@msd.de
Tel.: 0800 673 673 673
Fax: 0800 673 673 329

Handelsregister München B 6194
Steuer-Nr. 143/164/50262
USt-IdNr. DE 129 420 354

Geschäftsführer:
Kevin Ali (Vorsitzender),
Dr. Veit Stoll
Vorsitzender des Aufsichtsrats:
Hanspeter Quodt

Seite: 2

zum Schreiben an: Herrn Dr. Hasenbein

vom: 20. August 2008

Unsere Stellungnahme vom 29. Juli halten wir vollumfänglich aufrecht. Für Rückfragen steht Ihnen Herr Dr. Krobot (Tel: 089 - 4561 1193) gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. med. Thomas Lang
Medizinischer Direktor



Dr. med. Karl J. Krobot,
PhD (UNC/Epid.), MPH (UNC)
Direktor Outcomes Research



Dr. med. Eberhard Zeiner
Direktor Medical Services



Claudia Hens, Ärztin
Senior Medical Manager

Cc:

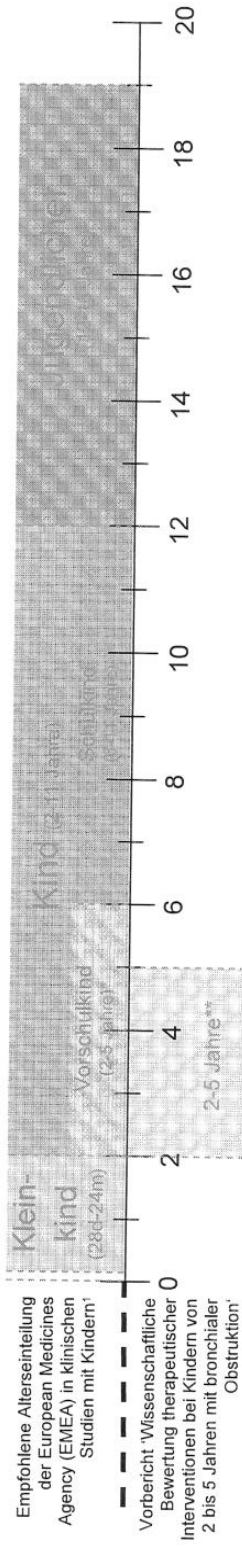
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki

Dr. med. Alric Rütger

Anlage

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

¹CHMP/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>.