

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat (Ind/Glyc/Mom) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 07.08.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ind/Glyc/Mom im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetikum (LABA) und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids (ICS) als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr 1 oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind.

Entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die vorliegende Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ind/Glyc/Mom

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einer hohen Dosis eines ICS als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind	hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA ^{b, c}
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA ist das medikamentöse Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma (NVL Asthma 2018, 3. Auflage, Version 1 [2]) zu berücksichtigen. Ausgehend vom Wirkstoffcharakter der Kombination Mometasonfuroat, Indacaterolacetat und Glycopyrroniumbromid hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie nach Stufe 4 der NVL Asthma 2018 infrage kommt, bestimmt. Entsprechend wird dabei vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als Vortherapie mindestens eine Zweifachkombination (aus hoch dosiertem ICS und LABA) erhielten und damit nicht ausreichend kontrolliert sind. Darüber hinaus wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten noch nicht die Gabe von Antikörpern infrage kommt.</p> <p>c. Gemäß G-BA entspricht die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, bei unkontrolliertem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Glyc: Glycopyrroniumbromid; ICS: inhalatives Kortikosteroid; Ind: Indacaterolacetat; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; Mom: Mometasonfuroat</p>		

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen.

Studienpool und Studiencharakteristika

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ind/Glyc/Mom wird die Studie ARGON herangezogen. Dabei handelt es sich um eine multizentrische, 3-armige RCT, die Ind/Glyc/Mom in 2 unterschiedlichen Dosierungen mit Salmeterol/Fluticason (Sal/Flu) + Tiotropium (Tio) vergleicht. Die Patientinnen und Patienten sowie das Studienpersonal waren lediglich gegenüber der Dosierung der beiden Interventionsarme, also 150/50/80 µg oder 150/50/160 µg verblindet. Von den beiden Interventionsarmen entspricht der Ind/Glyc/Mom-Arm in der Dosierung 150/50/160 µg der Zulassung. Der Arm mit Ind/Glyc/Mom in der Dosierung von 150/50/80 µg wird daher nachfolgend nicht weiter berücksichtigt.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Asthmaklassifikation der Stufe ≥ 4 nach der Globalen Initiative für Asthma (Global Initiative for Asthma [GINA]) eingeschlossen, deren Asthma trotz einer Behandlung mit mittel oder hoch dosiertem inhalativem Kortikosteroid (ICS) und lang wirksamem Beta-2-Sympathomimetikum (LABA) nicht ausreichend kontrolliert war (unzureichende Kontrolle definiert als ein Score von mindestens 1,5 im Asthma Control Questionnaire [ACQ]-7 zum Zeitpunkt des Screenings und

der Randomisierung). Die Patientinnen und Patienten sollten 12 Monate vor dem Studieneinschluss mindestens 1 schwere Asthmaexazerbation gehabt haben, eine Einsekundenkapazität (FEV₁) < 85 % des Sollwerts und einem Anstieg der FEV₁ von ≥ 12 % im Reversibilitätstest.

Die Patientinnen und Patienten wurden stratifiziert nach Vortherapie und Region den Studienarmen randomisiert zugeteilt. In den Interventionsarm und den Vergleichsarm wurden jeweils 476 Patientinnen und Patienten randomisiert. Die Gabe der Studienmedikation erfolgte jeweils gemäß der Fachinformation. Eine Anpassung der asthmabezogenen Begleittherapie war im Studienverlauf möglich. Die Behandlungsdauer betrug insgesamt 24 Wochen.

Primärer Endpunkt der Studie ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über den standardisierten Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ-S). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtmortalität, schwere Asthmaexazerbationen, Asthmasymptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität (St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]) und UEs.

Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der Studie ARGON

In die Studie ARGON wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, deren Asthma mit mittel oder hoch dosiertem ICS und LABA vorbehandelt wurde. Da die Gabe von Ind/Glyc/Mom gemäß Fachinformation jedoch nur für Patientinnen und Patienten zugelassen ist, die zuvor mit einem hoch dosierten ICS und einem LABA behandelt wurden, ist aus der Studie ARGON entsprechend die so vorbehandelte Patientenpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Dies entspricht insgesamt 474 Patientinnen und Patienten (242 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 232 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm).

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Studie ARGON als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität und Schwere Asthmaexazerbationen wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse zu den Endpunkten Asthmasymptomatik (erhoben anhand des ACQ-5), gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben anhand des AQLQ-S und des SGRQ), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial dagegen als hoch eingestuft.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen

Zusatznutzen von Ind/Glyc/Mom im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Schwere Asthmaexazerbationen

Für den Endpunkt schwere Asthmaexazerbationen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ind/Glyc/Mom im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Asthmasymptomatik (erhoben mittels Patiententagebuch und mittels ACQ-5)

Für die Asthmasymptomatik erhoben mittels Patiententagebuch liegen keine verwertbaren Daten vor.

Für die Erhebung mittels ACQ-5 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Asthmasymptomatik kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ind/Glyc/Mom im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels AQLQ-S und mittels SGRQ)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, sowohl erhoben mittels AQLQ-S als auch mittels SGRQ, zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ind/Glyc/Mom im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ind/Glyc/Mom im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Ind/Glyc/Mom im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einer hohen Dosis eines ICS als Erhaltungstherapie nicht

ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ind/Glyc/Mom gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ind/Glyc/Mom.

Tabelle 3: Ind/Glyc/Mom – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einer hohen Dosis eines ICS als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind	hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA ist das medikamentöse Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma (NVL Asthma 2018, 3. Auflage, Version 1 [2]) zu berücksichtigen. Ausgehend vom Wirkstoffcharakter der Kombination Mometasonfuroat, Indacaterolacetat und Glycopyrroniumbromid hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie nach Stufe 4 der NVL Asthma 2018 infrage kommt, bestimmt. Entsprechend wird dabei vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als Vortherapie mindestens eine Zweifachkombination (aus hoch dosiertem ICS und LABA) erhielten und damit nicht ausreichend kontrolliert sind. Darüber hinaus wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten noch nicht die Gabe von Antikörpern infrage kommt.</p> <p>c. Gemäß G-BA entspricht die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, bei unkontrolliertem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Glyc: Glycopyrroniumbromid; ICS: inhalatives Kortikosteroid; Ind: Indacaterolacetat; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; Mom: Mometasonfuroat; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.