



IQWiG-Berichte – Nr. 996

**Indacaterolacetat/
Glycopyrroniumbromid/
Mometasonfuroat
(Asthma) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-69
Version: 1.0
Stand: 12.11.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat (Asthma) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

07.08.2020

Interne Auftragsnummer

A20-69

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Thomas O. F. Wagner, Universitätsklinikum Frankfurt am Main

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anne-Kathrin Petri
- Katharina Biester
- Charlotte Guddat
- Florina Kerekes
- Ulrike Lampert
- Regine Potthast
- Min Ripoll
- Carolin Weigel

Schlagwörter: Indacaterolacetat, Glycopyrroniumbromid, Mometasonfuroat, Asthma, Nutzenbewertung, NCT03158311

Keywords: Indacaterol, Glycopyrronium Bromide, Mometasone Furoate, Asthma, Benefit Assessment, NCT03158311

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Eingeschlossene Studien	9
2.3.2 Studiencharakteristika	10
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	18
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	18
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	21
2.4.3 Ergebnisse	22
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	29
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	29
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	30
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	32
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	34
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	34
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	34
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	34
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	34
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	39
3.2.1 Behandlungsdauer	40
3.2.2 Verbrauch	40
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	40

3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	40
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	40
3.2.6	Versorgungsanteile	41
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	42
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	42
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	42
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	43
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	44
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	46
5	Literatur	49
	Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	52
	Anhang B – Weitere Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (AQLQ-S, SGRQ)	55
	Anhang C – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	56

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ind/Glyc/Mom	4
Tabelle 3: Ind/Glyc/Mom – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ind/Glyc/Mom	8
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio	9
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio	12
Tabelle 8: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio	16
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio	18
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio	19
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio	21
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio	23
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio	24
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio	25
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio	31
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ind/Glyc/Mom im Vergleich zu hoch dosiertem ICS + LABA + LAMA	32
Tabelle 17: Ind/Glyc/Mom – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	33
Tabelle 18: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	35
Tabelle 19: Ind/Glyc/Mom – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	42
Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	43
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	44
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio	53
Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio	54

Tabelle 24: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio	55
---	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACQ	Asthma Control Questionnaire
AQLQ-S	standardisierter Asthma Quality of Life Questionnaire
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
DDD	Defined daily Dose (definierte Tagesdosis)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in 1 Second (Einsekundenkapazität)
Flu	Fluticason
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GINA	Global Initiative for Asthma
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
Glyc	Glycopyrroniumbromid
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
ICS	Inhaled Corticosteroid (inhalatives Kortokosteroid)
Ind	Indacaterolacetat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LABA	Long-acting beta-2-Agonist (lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
LAMA	lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonisten
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
Mom	Mometasonfuroat
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OCS	Oral Corticosteroid (orales Kortikosteroid)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SABA	Short-acting beta-2-Agonist (kurz wirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
Sal	Salmeterol

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
Tio	Tiotropium
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

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

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 A (Abschnitt 3.1) und Modul 4 A des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

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.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat (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 4 dargestellte Fragestellung für die vorliegende Nutzenbewertung.

Tabelle 4: 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; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie</p>		

Der pU weicht insofern von der Festlegung des G-BA ab, als aus seiner Sicht für einen Teil der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet grundsätzlich auch eine Therapie mit Antikörpern infrage kommt. Die vom pU angeführte Abweichung hat für die vorliegende Bewertung keine Konsequenz, da nur wenige Patientinnen und Patienten in der vom pU vorgelegten Studie eine solche Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 2.3.2). Die vorliegende Nutzenbewertung von Ind/Glyc/Mom wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ind/Glyc/Mom (Stand zum 16.06.2020)
- bibliografische Recherche zu Ind/Glyc/Mom (letzte Suche am 16.06.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Ind/Glyc/Mom (letzte Suche am 16.06.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Ind/Glyc/Mom (letzte Suche am 16.06.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ind/Glyc/Mom (letzte Suche am 14.08.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
CQVM149B2306 (ARGON ^c)	nein	ja	nein	nein ^d	ja [3-7]	ja [8]

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
d. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Flu: Fluticason; Glyc: Glycopyrroniumbromid; Ind: Indacaterolacetat; Mom: Mometasonfuroat; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Sal: Salmeterol; Tio: Tiotropium

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ARGON	RCT, parallel, multizentrisch, teilverblindet ^b	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Asthma, <ul style="list-style-type: none"> die trotz Vorbehandlung mit mittel oder hoch dosiertem ICS und LABA nicht ausreichend kontrolliert sind^c mit einer Asthmaklassifikation von \geq Stufe 4^d mit \geq 1 schweren Asthmaexazerbation^e innerhalb 12 Monaten vor Studienbeginn FEV₁ < 85 % des Sollwerts Anstieg der FEV₁ von \geq 12 % im Reversibilitätstest 	Ind/Glyc/Mom 150/50 ^f /80 μ g (N = 474) ^g Ind/Glyc/Mom 150/50 ^f /160 μ g (N = 476) Sal/Flu + Tio (N = 476) davon relevante Teilpopulation ^h : Ind/Glyc/Mom 150/50 ^f /160 μ g (n = 242) Sal/Flu + Tio (n = 232)	Screening: 1 Woche Run-in-Phase: 2 Wochen Behandlung: 24 Wochen Nachbeobachtung: bis zu 7 Tage bzw. 30 Tage für Mortalität und SUEs	166 Studienzentren ⁱ in Argentinien, Chile, Kolumbien, Tschechische Republik, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Indien, Israel, Mexiko, Peru, Polen, Russland, Serbien, Slowakei, Südafrika, Spanien, Taiwan, Türkei, Vietnam 02/2018 bis 07/2019	primär: gesundheitsbezogene Lebensqualität (AQLQ-S) sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ), UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Die Patientinnen und Patienten sowie das Studienpersonal waren lediglich gegenüber der Dosierung der Interventionsarme, also 150/50/80 oder 150/50/160 μg verblindet.</p> <p>c. definiert über einen ACQ-7-Score von \geq 1,5 zum Zeitpunkt des Screenings und der Randomisierung</p> <p>d. nach GINA 2017 [9]</p> <p>e. die eine medizinische Behandlung durch einen Arzt, die Aufnahme in eine Notfallambulanz (oder äquivalente Einrichtung) oder eine Hospitalisierung und eine Behandlung mit OCS für mindestens 3 Tage erforderlich machten</p> <p>f. die Dosierungsangabe von 50 μg bezieht sich auf Glycopyrronium (entspricht 63 μg Glycopyrroniumbromid)</p> <p>g. Der Studienarm ist für die Bewertung nicht relevant (da die Dosierung nicht zulassungskonform erfolgt) und wird in den nächsten Tabellen nicht dargestellt.</p> <p>h. Patientinnen und Patienten, die mit hoch dosiertem ICS und LABA vorbehandelt waren</p> <p>i. Laut Gessner 2020 [8] wurden Patientinnen und Patienten aus 180 Studienzentren rekrutiert.</p> <p>AQLQ-S: standardisierter Asthma Quality of Life Questionnaire; ACQ: Asthma Control Questionnaire; FEV₁: Einsekundenkapazität; Flu: Fluticason; GINA: Global Initiative for Asthma; Glyc: Glycopyrroniumbromid; ICS: inhalatives Kortikosteroid; Ind: Indacaterolacetat; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; Mom: Mometasonfuroat; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OCS: orale Kortikosteroide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Sal: Salmeterol; SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Tio: Tiotropium; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
ARGON	Ind/Glyc/Mom 150/50 ^a /160 µg 1-mal täglich, abends	Sal/Flu 50/500 µg 2-mal täglich, morgens und abends + Tio 5 µg 1-mal täglich, abends
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ICS/LABA Dosisanpassung / Unterbrechung war nicht erlaubt, außer eingeschränkt bei UEs, nach Entscheidung des Prüfarztes ▪ Bei guter Asthmakontrolle konnte die Behandlung mit Tiotropium abgebrochen werden. 	
	<p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ stabile Behandlung mit mittel oder hoch dosierten ICS^b/LABA für ≥ 3 Monate vor dem Screening 	
	<p>Behandlung während Run-in-Phase</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sal/Flu 50/250 µg 2-mal täglich oder 50/500 µg 2-mal täglich entsprechend der Vorbehandlung 	
	<p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fortführung bei stabiler Dosierung 1 bzw. 3 Monate (je nach Wirkstoff) vor Screening: <ul style="list-style-type: none"> ▫ monoklonale Antikörper ▫ Immun-Erhaltungstherapien für Allergien ▫ LTRA oder Leukotrien-Syntheseinhibitoren ▫ lang- oder kurz wirksames Theophyllin (Methylxantin) ▫ OCS ▫ mukolytische Wirkstoffe (ohne bronchodilatatorische Wirkstoffe) ▫ intranasale oder topische Kortikosteroide ▪ als Add-on im Studienverlauf: <ul style="list-style-type: none"> ▫ LTRA oder Leukotrien-Syntheseinhibitoren ▫ lang- oder kurz wirksames Theophyllin (Methylxantin) ▫ OCS ▫ monoklonale Antikörper ▪ Salbutamol/Albuterol (Bedarfsmedikation) 	
	<p>Nicht erlaubte asthmabezogene Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LAMA 3 Monate vor Screening ▪ SABA (mit Ausnahme der Bedarfsmedikation der Studie) ▪ Parenterale, intravenöse oder intramuskuläre Kortikosteroide: 4 Wochen vor Run-in ▪ intramuskuläre Depot-Kortikosteroide: 3 Monate vor Run-in ▪ Nicht erlaubt kurz vor Untersuchungen vor Run-in-Phase: <ul style="list-style-type: none"> ▫ SAMA ▫ Fixkombination aus Beta-2-Sympathomimetikum und ICS ▫ SABA/SAMA-Fixkombination 	
	<p>a. die Dosierungsangabe von 50 µg bezieht sich auf Glycopyrronium (entspricht 63 µg Glycopyrroniumbromid)</p> <p>b. Dosierungskategorie (niedrig, mittel, hoch dosiert) gemäß GINA 2017 [9]</p>	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Flu: Fluticason; GINA: Global Initiative for Asthma; Glyc: Glycopyrroniumbromid; ICS: inhalatives Kortikosteroid; Ind: Indacaterolacetat; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten; Mom: Mometasonfuroat; OCS: orales Kortikosteroid; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SABA: kurz wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; Sal: Salmeterol; SAMA: kurz wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; Tio: Tiotropium; UE: unerwünschtes Ereignis		

Beschreibung der Studie ARGON

Die Studie ARGON ist 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 Interventionsarme, also 150/50/80 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]) [9] eingeschlossen, deren Asthma trotz einer Behandlung mit mittel oder hoch dosiertem ICS und LABA nicht ausreichend kontrolliert war. Die unzureichende Kontrolle war definiert als ein Score von mindestens 1,5 im Asthma Control Questionnaire (ACQ)-7 zum Zeitpunkt des Screenings und der Randomisierung. Außerdem sollte bei den Patientinnen und Patienten 12 Monate vor dem Studieneinschluss mindestens 1 schwere Asthmaexazerbation aufgetreten sein. Es wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einer Einsekundenkapazität (FEV_1) < 85 % des Sollwerts und einem Anstieg der FEV_1 von ≥ 12 % im Reversibilitätstest eingeschlossen.

Die Studie ARGON begann nach dem Screening mit einer 2-wöchigen Run-in-Phase. In diesen 2 Wochen wurden die bisherigen ICS- und LABA-Wirkstoffe der Patientinnen und Patienten auf die beiden im Vergleichsarm der Studie eingesetzten ICS- und LABA-Wirkstoffe, Fluticason und Salmeterol, 2-mal täglich umgestellt. Die Dosierung der Sal/Flu-Kombination wurde dabei entsprechend der jeweiligen Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten festgelegt, und betrug 50/250 µg oder 50/500 µg. Nach welchem Algorithmus die Entscheidung für die Umstellung auf die niedrigere oder höhere Dosierung erfolgte oder welche Wirkstoffe die Patientinnen und Patienten zuvor erhalten hatten, geht aus den Angaben in Modul 4 A nicht hervor.

Nach der Run-in-Phase wurden die Patientinnen und Patienten stratifiziert nach Vortherapie und Region den Studienarmen randomisiert zugeteilt. In den Interventionsarm (Ind/Glyc/Mom 150/50/160) und den Vergleichsarm (Sal/Flu + Tio) wurden jeweils 476 Patientinnen und

Patienten randomisiert. Die Gabe der Studienmedikationen erfolgte jeweils gemäß der Fachinformation [10].

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.

Anmerkung zur ICS-Dosierung (Fluticason) im Vergleichsarm der Studie ARGON

Die Dosierung von Fluticason – in der Studie ARGON als Propionat verabreicht – erfolgte als 2-mal tägliche Gabe von 500 µg, d. h. die Patientinnen und Patienten erhielten eine Tagesdosis von 1000 µg. Laut der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) [2,11] handelt es sich bei einer Tagesdosis ab ≥ 1000 µg nicht mehr um eine hohe Dosis, sondern um die untere Grenze der Höchstdosis. Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist jedoch ein ICS in einer hohen Dosis (laut NVL > 500 bis 999 µg), sodass eine Tagesdosis von 1000 µg davon nicht mehr umfasst ist. Aufgrund der geringen Abweichung ist jedoch nicht davon auszugehen, dass diese Dosierung maßgebliche Auswirkungen auf die Ergebnisse der Studie hat. Folglich ergeben sich daraus für die vorliegende Bewertung keine Konsequenzen.

Anpassung der Begleittherapie war möglich

In der Studie ARGON konnten die Patientinnen und Patienten eine vor Studienbeginn begonnene stabile asthmabezogene Therapie beispielsweise mit Antikörpern, Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA) oder oralen Kortikosteroiden (OCS) nach der Randomisierung fortführen. Im Studienverlauf waren Therapieanpassungen bei einer unzureichenden Asthmakontrolle erlaubt. Die ICS- und LABA-Gabe durfte in beiden Behandlungsarmen allerdings nicht angepasst oder abgesetzt werden. So konnten die Studienärztinnen oder Studienärzte die Begleitmedikation der Patientinnen und Patienten eskalieren und / oder Erhaltungstherapien neu hinzufügen (z. B. OCS, Antikörper, Theophyllin, LTRA), wenn das Asthma bei den Patientinnen und Patienten im Verlauf unkontrolliert blieb oder schwere Exazerbationen auftraten. Zum anderen waren auch Deeskalationen der Therapie möglich, wenn die Asthmasymptome gut kontrolliert waren (stabile Lungenfunktion ≥ 3 Monate und kein bestehendes Risiko für Exazerbationen). Dabei sollte prioritär die OCS-Therapie reduziert werden. Im Vergleichsarm der Studie konnte unter den gleichen Voraussetzungen zudem die zusätzliche Therapie mit dem lang wirksamen Muskarinrezeptor-Antagonist (LAMA), d. h. mit dem Tiotropium, abgesetzt werden.

Laut Gessner 2020 [8] fanden in der Studie ARGON insgesamt weder Eskalationen noch Deeskalationen statt. Die Autoren führen dies unter anderem auf die Studiendauer zurück. In Modul 4 A liegen – mit Ausnahme der OCS-Therapie – keine Angaben zu tatsächlich erfolgten Therapieanpassungen der Begleitmedikation im Studienverlauf vor. So begannen 19,0 % der

Patientinnen und Patienten im Interventions- und 12,1 % im Vergleichsarm während der Studie eine OCS-Therapie mit einer medianen Behandlungsdauer von 5,5 bis 10 Tagen. Bei einem geringen Anteil der Patientinnen und Patienten (0,4 % vs. 0,9 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- und im Vergleichsarm) wurde die schon zu Studienbeginn eingenommene OCS-Therapie im Studienverlauf eskaliert. Die mediane Behandlungsdauer betrug hier ca. 18 Tage. Aufgrund der kurzen medianen Behandlungsdauern geht der pU davon aus, dass es sich bei der überwiegenden Mehrheit um akute Exazerbationstherapien handelte.

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 worden war. Die Gabe von Ind/Glyc/Mom ist gemäß Fachinformation [10] jedoch nur für Patientinnen und Patienten zugelassen, die zuvor mit hoch dosiertem ICS und LABA behandelt wurden.

Von den jeweils 476 in den Interventionsarm und den Vergleichsarm der Studie ARGON eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, waren jeweils ca. die Hälfte mit hoch dosiertem ICS vorbehandelt worden. Entsprechend stellen 242 vs. 232 Patientinnen und Patienten der Studie ARGON die relevante Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung dar.

Patientencharakteristika der Studie ARGON

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Ind/Glyc/Mom N = 242	Sal/Flu + Tio N = 232
Studie ARGON		
Alter [Jahre], MW (SD)	53 (13)	54 (13)
Geschlecht [w / m], %	64 / 36	65 / 35
Ethnizität ^a , n (%)		
Lateinamerika	103 (42,6)	88 (37,9)
Ostasien	1 (0,4)	0 (0)
Südostasien	9 (3,7)	10 (4,3)
Südasien	1 (0,4)	0 (0)
Westasien	6 (2,5)	5 (2,2)
Russland	33 (13,6)	32 (13,8)
Deutschland	35 (14,5) ^b	36 (15,5) ^b
Gemischte Ethnizität	2 (0,8)	0 (0)
Keine Angabe	7 (2,9)	6 (2,6)
Unbekannt	2 (0,8)	2 (0,9)
Andere	43 (17,8) ^b	53 (22,8) ^b
Dauer des Asthmas [Jahre], MW (SD)	24,0 (16,9)	21,3 (15,5)
Anzahl der Asthmaexazerbationen in den 12 Monaten vor Studienbeginn		
1	176 (72,7)	184 (79,3)
2	50 (20,7)	39 (16,8)
3	14 (5,8)	9 (3,9)
≥ 4	2 (0,8)	0 (0)
Raucherhistorie, n (%)		
Nie geraucht	178 (73,6)	174 (75,0)
Exraucher	62 (25,6)	54 (23,3)
Derzeitiger Raucher	2 (0,8)	4 (1,7)
ACQ-7-Gesamtscore, MW (SD)	2,7 (0,53)	2,6 (0,52)
Eosinophile zu Studienbeginn (Zellen/ μ l), n (%)		
< 300	141 (58,3)	140 (60,3)
≥ 300	98 (40,5)	90 (38,8)
keine Angabe	3 (1,2)	2 (0,9)
FEV ₁ in % des Sollwerts, MW (SD)	60,4 (14,90)	62,9 (13,30)
IgE-Konzentration (IU/ml), n%		
≤ 75	74 (30,6)	69 (29,7)
< 75 - ≤ 1500	145 (59,9)	143 (61,6)
> 1500	15 (6,2)	14 (6,0)
keine Angabe	8 (3,3)	6 (2,6)

Tabelle 8: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Ind/Glyc/Mom N = 242	Sal/Flu + Tio N = 232
Begleitende Asthma-Medikation zu Studienbeginn, n (%)		
OCS	4 (1,7)	5 (2,2)
LTRA	31 (12,8)	29 (12,5)
Mepolizumab	1 (0,4)	3 (1,3)
Omalizumab	7 (2,9)	7 (3,0)
Reslizumab	0 (0)	0 (0)
Andere	12 (5,0)	14 (6,0)
Therapieabbruch, n (%)	11 (4,5)	14 (6,0)
Studienabbruch, n (%)	9 (3,7)	10 (4,3)
a. Der pU verwendet den Begriff Ethnizität. Es ist jedoch unklar, ob hier tatsächlich die Ethnizität oder die Region der Patientinnen und Patienten gemeint ist.		
b. eigene Berechnung		
ACQ: Asthma Control Questionnaire; FEV ₁ : Einsekundenkapazität; Flu: Fluticason; Glyc: Glycopyrroniumbromid; IgE: Immunglobulin E; Ind: Indacaterolacetat; k. A.: keine Angabe; LTRA: Leukotrienrezeptorantagonist; MW: Mittelwert; m: männlich; Mom: Mometasonfuroat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation; OCS: orales Kortikosteroid; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Sal: Salmeterol; SD: Standardabweichung; Tio: Tiotropium; w: weiblich		

Die demografischen und asthmaspezifischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Die Patientenpopulation der Studie war im Mittel 54 Jahre alt und zu etwa 64 % weiblich. Sie hatte seit ungefähr 23 Jahren die Diagnose Asthma, hatte einen Score von 2,7 im ACQ-7 und im Vorjahr zu 76 % 1 einzige Asthmaexazerbation. Der Großteil der Patientinnen und Patienten (74 %) hatte nie geraucht. Insgesamt erhielten in der relevanten Teilpopulation wenige der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn einen Antikörper, nämlich Mepolizumab (0,8 %) oder Omalizumab (3,0 %).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
ARGON	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Flu: Fluticason; Glyc: Glycopyrroniumbromid; Ind: Indacaterolacetat; Mom: Mometasonfuroat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Sal: Salmeterol; Tio: Tiotropium

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch den unverblindeten Vergleich ergeben, sind in Abschnitt 2.4 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in Modul 4 A, dass 14,9 % der relevanten Population der Studie ARGON an deutschen Studienzentren behandelt wurden. Weiterhin befanden sich insgesamt 34,6 % der Patientinnen und Patienten in der Subgruppe „Europa“.

Laut pU haben die demografischen und klinischen Patientencharakteristika der an deutschen Studienzentren behandelten Patientinnen und Patienten eine hohe Vergleichbarkeit mit denen der relevanten Teilpopulation. Zur Verdeutlichung legt der pU die Patientencharakteristika dieser Patientinnen und Patienten in Modul 4 A vor.

Zudem beschreibt der pU, dass in allen Behandlungsarmen die Möglichkeit bestand, eine bestehende Begleittherapie antiasthmatischer Wirkstoffe zur Langzeittherapie zur Abbildung der bestmöglichen klinischen Praxis fortzuführen oder entsprechend der Leitlinien anzupassen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität

- Morbidität
 - Schwere Asthmaexazerbationen
 - Asthmasymptomatik erhoben mit einem Patiententagebuch und mit dem ACQ-5
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit dem AQLQ-S und dem SGRQ
- Nebenwirkungen
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - ggf. weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio

Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität	schwere Asthmaexazerbationen ^a	Asthmasymptomatik (Patiententagebuch)	Asthmasymptomatik (ACQ-5)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (AQLQ-S und SGRQ)	SUEs ^c	Abbruch wegen UEs	Weitere spezifische UEs
ARGON	ja	ja	nein ^b	ja	ja	ja	ja	nein ^d

a. definiert als Verschlechterung der Asthmasymptome (wie Kurzatmigkeit, Husten, Giemen oder Brustenge), welche folgende Maßnahmen erforderlich machte: eine Gabe oder Erhöhung von OCS für ≥ 3 konsekutive Tage und / oder Notwendigkeit der Aufnahme in eine Notfallambulanz (oder eine lokale äquivalente Struktur) und / oder Hospitalisierung aufgrund von Asthma und / oder Tod aufgrund von Asthma

b. keine verwertbaren Daten vorhanden (siehe Abschnitt 2.4.3)

c. ohne den PT „Asthma“

d. keine spezifischen UEs ausgewählt

ACQ: Asthma Control Questionnaire; AQLQ-S: standardisierter Asthma Quality of Life Questionnaire; Flu: Fluticason; Glyc: Glycopyrroniumbromid; Ind: Indacaterolacetat; Mom: Mometasonfuroat; OCS: orale Kortikosteroide; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Sal: Salmeterol; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Tio: Tiotropium; UE: unerwünschtes Ereignis

Anmerkung zu Responderanalysen zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU legt in seinem Dossier für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels der Instrumente AQLQ-S und SGRQ, Responderanalysen für den Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,5 (AQLQ-S) bzw. 4 Punkten (SGRQ) vor.

Diese werden für die Dossierbewertung nicht herangezogen. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [12] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite).

Die vom pU vorgelegten Responderanalysen sind in Anhang B dargestellt.

Anwendung der Anhebungsregel

Für die Nutzenbewertung von Ind/Glyc/Mom im vorliegenden Anwendungsgebiet wendet der pU die Anhebungsregel an. Er begründet das damit, dass aufgrund des zugelassenen Anwendungsgebiets von Ind/Glyc/Mom nur die Ergebnisse für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten der Studie ARGON betrachtet werden, deren Asthma unter einer hoch dosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist. Aus Sicht des pU geht damit ein erheblicher Powerverlust einher, der durch Anwendung der Anhebungsregel ausgeglichen werden könne.

Der pU beschreibt, dass für die Anwendbarkeit der Anhebungsregel unter bestimmten Voraussetzungen in der relevanten Teilpopulation einer Studie ein Test auf einen Effekt zum erhöhten Signifikanzniveau von 15 % statt der üblichen 5 % durchgeführt und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden könne. Der pU legt dar, die Anhebungsregel für alle Endpunkte jeweils für die präspezifizierte primäre Analyse durchzuführen.

Es ist richtig, dass laut Anhebungsregel unter bestimmten Voraussetzungen der Behandlungseffekt in der relevanten Teilpopulation zum erhöhten Signifikanzniveau von 15 % getestet werden kann [13]. Bei den in der vorliegenden Dossierbewertung herangezogenen Endpunkten bzw. Operationalisierungen sind die nötigen Voraussetzungen für die Anwendung der Anhebungsregel allerdings nicht erfüllt. Die beiden Gründe hierfür sind, dass sich entweder in der Gesamtpopulation der Studie ARGON kein statistisch signifikanter Unterschied (zum Niveau von 5 %) zwischen den Behandlungsarmen zeigt (eine Grundvoraussetzung zur Anwendung der Anhebungsregel) oder dass in der relevanten Teilpopulation für den herangezogenen Endpunkt zum erhöhten Niveau von 15 % kein statistisch signifikanter Effekt vorliegt.

Der pU bezieht sich darüber hinaus darauf, dass für die Anwendung der Anhebungsregel die relevante Teilpopulation und die gesamte Studienpopulation medizinisch vergleichbare Patientenkollektive sein müssen. Es gilt jedoch vielmehr, dass davon ausgegangen wird, dass die Ergebnisse der nicht relevanten Teilpopulation aus der Studie („Nicht-Zielpopulation“)

hinreichend auf die relevante Teilpopulation („Zielpopulation“) übertragbar sind. Hierzu trifft der pU keine Aussagen.

Insgesamt wird das Vorgehen des pU nicht weiter kommentiert, da die nötigen Voraussetzungen für die Anwendung der Anhebungsregel für die in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen patientenrelevante Endpunkte und Operationalisierungen nicht erfüllt sind.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtmortalität	schwere Asthmaexazerbationen ^a	Asthasymptomatik (Patiententagebuch)	Asthasymptomatik (ACQ-5)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (AQLQ-S und SGRQ)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Weitere spezifische UEs
ARGON	N	N	N	– ^b	H ^c	H ^c	H ^d	H ^c	– ^e
<p>a. Definition siehe Tabelle 10 b. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.3 c. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung d. Die Auswertungen zu SUEs beinhalten zwar nicht den PT „Asthma“. Es ist jedoch unklar, ob weitere Ereignisse enthalten sind, die potenziell der Grunderkrankung zugeordnet werden können. Der pU äußert sich in Modul 4 A hierzu nicht. e. keine spezifischen UEs ausgewählt</p> <p>ACQ: Asthma Control Questionnaire; AQLQ-S: standardisierter Asthma Quality of Life Questionnaire; Flu: Fluticason; Glyc: Glycopyrroniumbromid; H: hoch; Ind: Indacaterolacetat; Mom: Mometasonfuroat; N: niedrig; OCS: orale Kortikosteroide; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Sal: Salmeterol; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Tio: Tiotropium; UE: unerwünschtes Ereignis</p>									

Bei den Endpunkten Gesamtmortalität und schwere Asthmaexazerbationen wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse als niedrig eingeschätzt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten Asthasymptomatik (ACQ-5), gesundheitsbezogene Lebensqualität (AQLQ-S, SGRQ) sowie

zum Endpunkt Abbruch wegen UEs wird aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch bewertet. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Abweichend vom pU wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt SUEs als hoch bewertet. Der PT „Asthma“ wurde bei der Auswertung zwar nicht berücksichtigt. Es ist jedoch unklar, ob weitere Ereignisse enthalten sind, die potenziell der Grunderkrankung zugeordnet werden können. Der pU äußert sich in Modul 4 A hierzu nicht.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 12, Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Ind/Glyc/Mom mit Sal/Flu + Tio bei Patientinnen und Patienten mit Asthma zusammen, 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. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Ergebnisse auf Systemorganklasse(SOC) und Bevorzugter-Begriff(PT)-Ebene zu häufigen UEs und UEs, die zum Therapieabbruch führten, sind ergänzend in Anhang A dargestellt. Eine Aufführung der häufigen SUEs entfällt, da keine Ereignisse auf SOC und PT-Ebene vorlagen, die den Kriterien zur Darstellung entsprachen.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio

Studie (Zeitpunkt) Endpunktkategorie Endpunkt	Ind/Glyc/Mom		Sal/Flu + Tio		Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ARGON					
Mortalität					
Gesamtmortalität	242	0 (0)	232	1 (0,4)	0,32 [0,01; 7,81]; 0,484
Morbidität					
schwere Asthma- exazerbationen ^a (ergänzend dargestellt)	242	43 (17,8)	232	28 (12,1)	1,47 [0,95; 2,29]; 0,084 ^b
Nebenwirkungen					
UEs ^c (ergänzend dargestellt)	242	126 (52,1)	232	107 (46,1)	-
SUEs ^c	242	9 (3,7)	232	10 (4,3)	0,86 [0,36; 2,09]; 0,743
Abbruch wegen UEs	242	1 (0,4)	232	3 (1,3)	0,32 [0,03; 3,05]; 0,322
a. Definition siehe Tabelle 10					
b. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [14]).					
c. ohne den PT „Asthma“					
Flu: Fluticason; Glyc: Glycopyrroniumbromid; Ind: Indacaterolacetat; KI: Konfidenzintervall; Mom: Mometasonfuroat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; Sal: Salmeterol; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Tio: Tiotropium; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio

Studie (Zeitpunkt) Endpunktkategorie Endpunkt	Ind/Glyc/Mom		Sal/Flu + Tio		Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio
	N	mittlere jährliche Rate [95 %-KI] ^b	N	mittlere jährliche Rate [95 %-KI] ^b	Ratenverhältnis [95 %- KI]; p-Wert ^b
ARGON					
Morbidität					
schwere Asthma- exazerbationen ^a	242	0,49 [0,36; 0,68]	232	0,34 [0,23; 0,49]	1,46 [0,91; 2,35]; 0,121
a. Definition siehe Tabelle 10					
b. mittlere Raten mit KI (pro Behandlungsgruppe) sowie Ratenverhältnis mit KI und p-Wert (Gruppenvergleich): negativ-binomial-Regression mit den Variablen Behandlung, Region und Historie der Exazerbationen sowie der Offset-Variable log(Exposition)					
Flu: Fluticason; Glyc: Glycopyrroniumbromid; Ind: Indacaterolacetat; KI: Konfidenzintervall; Mom: Mometasonfuroat; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Sal: Salmeterol; Tio: Tiotropium					

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio (mehreseitige Tabelle)

Studie (Zeitpunkt)	Ind/Glyc/Mom			Sal/Flu + Tio			Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio
Endpunktkategorie	N ^a	Werte	Änderung	N ^a	Werte	Änderung	Mittelwertdifferenz
Endpunkt		Studienbeginn MW (SD)	Woche 24 MW ^b (SE)		Studienbeginn MW (SD)	Woche 24 MW ^b (SE)	[95 %-KI]; p-Wert ^b
ARGON							
Morbidität							
Asthma-symptomatik (Patiententagebuch)	keine verwertbaren Daten ^c						
Asthma-symptomatik (ACQ-5) ^d	232	2,59 (0,60)	-1,25 (0,08)	219	2,52 (0,57)	-1,24 (0,09)	-0,01 [-0,17; 0,16]; 0,926
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (AQLQ-S)							
Gesamtscore ^e	231	4,69 (0,86)	0,74 (0,08)	215	4,71 (0,88)	0,74 (0,08)	0,00 [-0,15; 0,16]; 0,957
Domänen ^c (ergänzend dargestellt)							
Symptomscore	231	4,70 (0,86)	0,76 (0,08)	215	4,79 (0,84)	0,80 (0,09)	-0,05 [-0,21; 0,12]
Score zur Einschränkung der Aktivität	231	4,60 (0,90)	0,75 (0,08)	215	4,61 (0,92)	0,78 (0,08)	-0,04 [-0,20; 0,12]
Score zur emotionalen Verfassung	231	5,02 (1,17)	0,74 (0,10)	215	4,92 (1,31)	0,61 (0,11)	0,12 [-0,08; 0,33]
Score zu Umwelteinflüssen	231	4,46 (1,28)	0,66 (0,11)	215	4,52 (1,36)	0,57 (0,12)	0,09 [-0,13; 0,32]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ)							
Gesamtscore ^f	228	39,86 (16,08)	-11,85 (1,64)	211	38,51 (17,27)	-10,19 (1,68)	-1,66 [-4,64; 1,31]; 0,273
Domänen ^f (ergänzend dargestellt)							
Symptomscore	228	51,50 (18,61)	-16,78 (2,17)	211	51,44 (20,76)	-17,25 (2,22)	0,48 [-3,46; 4,41]
Aktivitätsscore	228	54,09 (20,44)	-11,54 (2,13)	211	50,81 (21,29)	-9,60 (2,19)	-1,94 [-5,82; 1,95]
Belastungsscore	228	28,24 (17,75)	-10,49 (1,67)	211	27,55 (19,31)	-8,37 (1,71)	-2,12 [-5,16; 0,91]

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio (mehreseitige Tabelle)

Studie (Zeitpunkt) Endpunktkategorie	Ind/Glyc/Mom			Sal/Flu + Tio			Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio
Endpunkt	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 24 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 24 MW ^b (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert ^b
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MW und SE (Änderung zu Woche 24 pro Behandlungsgruppe) sowie MD und p-Wert (Gruppenvergleich); bei den Instrumenten ACQ-5 und AQLQ-S: MMRM mit den Variablen Behandlung, Region, Visite und Wert zu Studienbeginn sowie den Interaktionen Wert zu Studienbeginn x Visite und Behandlung x Visite; beim Instrument SGRQ: ANCOVA mit den Variablen Behandlung, Region und Wert zu Studienbeginn</p> <p>c. siehe Abschnitt 2.4.3</p> <p>d. Die Bewertung der Symptomatik erfolgt beim ACQ-5 auf einer Skala von 0 bis 6. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative statistisch signifikante Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Ind/Glyc/Mom.</p> <p>e. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive statistisch signifikante Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Ind/Glyc/Mom.</p> <p>f. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; negative statistisch signifikante Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Ind/Glyc/Mom.</p> <p>ACQ: Asthma Control Questionnaire; ANCOVA: Kovarianzanalyse; AQLQ-S: standardisierter Asthma Quality of Life Questionnaire; Flu: Fluticason; Glyc: Glycopyrroniumbromid; Ind: Indacaterolacetat; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; Mom: Mometasonfuroat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; Sal: Salmeterol; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; Tio: Tiotropium; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für die Endpunkte Gesamtmortalität und schwere Asthmaexazerbationen maximal Hinweise auf und bei den Endpunkten Asthmasymptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, SUEs und Abbruch wegen UEs aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Asthmasymptomatik (erhoben mittels Patiententagebuch und mittels ACQ-5)

Operationalisierung

Die Asthmasymptomatik wurde in der Studie ARGON sowohl über ein elektronisches Patiententagebuch als auch über den ACQ-5 erhoben. Dabei umfasst das Patiententagebuch 7 Fragen zur Symptomatik, von denen die Patientinnen und Patienten täglich 2 Fragen morgens und 5 Fragen abends beantworten sollten. Die Fragen beziehen sich auf nächtliches Erwachen, Asthmasymptomatik beim Erwachen am Morgen, Aktivitätseinschränkungen, Atemnot / Kurzatmigkeit, Husten, Brustenge und Keuchen / Giemen. Der ACQ-5 [15] umfasst insgesamt 5 Fragen zur Asthmasymptomatik, die sich jeweils auf die letzten 7 Tage beziehen. Die Fragen des ACQ-5 adressieren ausgenommen von Husten und Brustenge die gleichen Aspekte wie das Patiententagebuch. In der Studie ARGON wurde nach Angaben des pU der ACQ-7 zur Erhebung der Asthmasymptomatik eingesetzt. Für das Dossier hat der pU jedoch den ACQ-5 ausgewertet, der 2 Fragen zu den folgenden Aspekten nicht enthält: Nutzung der Bedarfsmedikation und Einschränkung der Lungenfunktion (FEV₁).

Beide Instrumente sind geeignet, die Asthmasymptomatik zu erheben, wobei die Erfassung über das Patiententagebuch umfassender ist als beim ACQ-5, da auch die Symptome Husten und Brustenge erfasst werden und die Symptome zudem täglich von den Patientinnen und Patienten dokumentiert werden.

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind allerdings ausschließlich die vorgelegten Auswertungen zum ACQ-5 verwertbar.

Für das Patiententagebuch legt der pU mehrere Auswertungen vor, die jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar sind:

- Der pU betrachtet das tägliche Ansprechen, d. h. ob die Patientin oder der Patient „keine Beeinträchtigung“ durch die Asthmasymptomatik hatte. Dabei betrachtet der pU 4 Operationalisierungen des Ansprechens durch unterschiedliche Kombinationen der oben genannten Fragen. Entweder werden alle 7 Fragen gleichzeitig („Tage ohne Asthmasymptomatik“) oder 3 Teilmengen der Fragen („Morgen ohne Symptome beim Erwachen“, „Tage ohne Symptome am Tag“, „Tage ohne nächtliches Erwachen“) berücksichtigt. So liegt beispielsweise 1 „Tag ohne Asthmasymptomatik“ vor, wenn die Patientin oder der Patient alle 7 Fragen mit „keine Beeinträchtigung“ beantwortet hat. Bei

den 3 anderen Operationalisierungen des Ansprechens muss nur eine definierte Teilmenge der Fragen jeweils mit „keine Beeinträchtigung“ beantwortet worden sein. Der pU betrachtet die Veränderung seit Studienbeginn im Anteil von Tagen bzw. Morgen mit dem jeweiligen Ansprechen. Es ist unklar, ob bzw. welche der beschriebenen 4 Operationalisierungen des Ansprechens geplant waren. Zudem ist es unklar, ob die Art der Auswertung über den Anteil von Tagen bzw. Morgen präspezifiziert war. Außerdem ist für alle 4 Auswertungen unklar, wie diese konkret erfolgten (z. B. welcher Zeitraum für den Anteil von Tagen bzw. Morgen ohne Asthmasymptomatik für den Ausgangswert zu Studienbeginn zugrunde gelegt wird).

- Der pU legt zudem Auswertungen über die Veränderung seit Studienbeginn in den 7 Einzelfragen und in 3 von ihm nicht näher beschriebenen „Scores“ vor, darunter auch ein von ihm als „Mean Total Daily Symptom Score“ benannter Score. Bei diesen Scores ist allerdings unklar, wie diese bestimmt werden und ob sie präspezifiziert waren.

Ergebnisse

Für die Asthmasymptomatik erhoben mittels Patiententagebuch liegen keine verwertbaren Daten vor. Für den Endpunkt Asthmasymptomatik, erhoben mittels ACQ-5, zeigt sich auf Basis der Ergebnisse 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.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als er beim Patiententagebuch die Auswertungen über die Veränderung seit Studienbeginn im Anteil von Tagen bzw. Morgen ohne Beeinträchtigung durch die Asthmasymptomatik heranzieht und auf Basis der Analyse „Anteil der Tage ohne Asthmasymptome“ und unter Anwendung der Anhebungsregel einen geringen Zusatznutzen ableitet.

Für den ACQ-5 weicht das Vorgehen nur insofern ab, als der pU auch die Responderanalysen heranzieht, aber ebenfalls keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen auf dieser Basis ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels AQLQ-S und SGRQ)

Operationalisierung

Für die Nutzenbewertung wird die Auswertung der mittleren Veränderung gegenüber Studienbeginn herangezogen.

Ergebnisse

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, sowohl erhoben mittels AQLQ-S als auch erhoben 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.

Dies weicht jeweils von der Einschätzung des pU ab, der zusätzlich zur mittleren Veränderung gegenüber Studienbeginn auch die Responderanalysen heranzieht. Auf Basis letztgenannter und unter Anwendung der Anhebungsregel leitet der pU einen geringen Zusatznutzen ab.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Operationalisierung

Für den Endpunkt SUEs liegen Auswertungen unter Ausschluss des PT Asthma vor.

Ergebnisse

Sowohl für den Endpunkt SUEs als auch den Endpunkt 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.

Dies entspricht jeweils der Einschätzung des pU.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (18–39, 40–64, ≥ 65)
- Geschlecht (weiblich, männlich)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die Endpunkte, zu denen verwertbare Auswertungen vorliegen, wurde gemäß der beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation durch das Alter oder das Geschlecht identifiziert.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die

Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [12].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio

Endpunktkategorie Endpunkt	Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio Ereignisanteil (%) bzw. mittlere jährliche Rate bzw. mittlere Veränderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamt mortalität	Ereignisanteile: 0 % vs. 0,4 % RR: 0,32 [0,01; 7,81]; p = 0,484	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
schwere Asthmaexazerbationen	mittlere jährliche Rate: 0,49 vs. 0,34 Ratenverhältnis: 1,46 [0,91; 2,35]; p = 0,121	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Asthmasymptomatik		
erhoben mittels Patiententagebuch	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
erhoben mittels ACQ-5	Mittlere Veränderung: -1,25 vs. -1,24 -0,01 [-0,17; 0,16]; p = 0,926	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
erhoben mittels AQLQ-S	Mittlere Veränderung: 0,74 vs. 0,74 0,00 [-0,15; 0,16]; p = 0,957	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
erhoben mittels SGRQ	Mittlere Veränderung: -11,85 vs. -10,19 -1,66 [-4,64; 1,31]; p = 0,273	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	Ereignisanteile: 3,7 % vs. 4,3 % RR: 0,86 [0,36; 2,09]; p = 0,743	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	Ereignisanteile: 0,4 % vs. 1,3 % RR: 0,32 [0,03; 3,05]; p = 0,322	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>ACQ: Asthma Control Questionnaire; AQLQ-S: standardisierter Asthma Quality of Life Questionnaire; Flu: Fluticason; Glyc: Glycopyrroniumbromid; Ind: Indacaterolacetat; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; Mom: Mometasonfuroat; RR: relatives Risiko; Sal: Salmeterol; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Tio: Tiotropium; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ind/Glyc/Mom im Vergleich zu hoch dosiertem ICS + LABA + LAMA

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
Glyc: Glycopyrroniumbromid; ICS: inhalatives Kortikosteroid; Ind: Indacaterolacetat; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; Mom: Mometasonfuroat	

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 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ind/Glyc/Mom im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der insgesamt einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet.

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

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Asthma bronchiale stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Ind/Glyc/Mom angezeigt als Erhaltungstherapie für die Behandlung von Asthma bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, 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 [10].

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientinnen und Patienten bestimmt, für die eine Therapie nach Stufe 4 NVL Asthma 2018 [2] infrage kommt. Entsprechend wird 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 davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten noch nicht für die Gabe von Antikörpern infrage kommen.

Hiervon abweichend geht der pU davon aus, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet grundsätzlich auch für eine Therapie mit Antikörpern gemäß der jeweiligen Fachinformation infrage kommt. Diese Patientinnen und Patienten erhalten eine Therapie nach Stufe 5 der NVL Asthma 2018 [2].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass bei Patientinnen und Patienten mit Asthma bronchiale, die unter Behandlung mit Therapien der Stufe 4 des medikamentösen Stufenschemas keine adäquate Asthmakontrolle erreichen, ein hoher therapeutischer Bedarf besteht. Dieser liegt seiner Aussage nach unter anderem in den erheblichen Einschränkungen hinsichtlich der Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität, die mit einer unzureichenden Symptomkontrolle einhergehen. Darüber hinaus existiert laut pU für diese Betroffenen nur eine limitierte Anzahl an Therapieoptionen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Das Vorgehen des pU wird zusammenfassend in Tabelle 18 dargestellt und im Anschluss näher erläutert.

Tabelle 18: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Durchgängig versicherte Personen in der InGef-Forschungsdatenbank im Jahr 2018	3 714 332
2	1-Jahres-Prävalenz Asthma	239 323
3	Erwachsene Patientinnen und Patienten	209 721
4	Verordnung einer LABA-Therapie	88 558
5	Verordnung hoch dosierter ICS	27 055
6	Fehlende Asthmakontrolle: <ul style="list-style-type: none"> ▪ eine Asthmaexazerbation oder ▪ eine Behandlungsintensivierung oder ▪ eine durchschnittliche Tagesdosis von SABA \geq 450 DDD pro Jahr 	15 060
7	Mindestens 1 Exazerbation im Vorjahr 2017: <ul style="list-style-type: none"> ▪ OCS Verschreibung in 2017 und keine OCS-Verschreibung im Jahr 2016 oder ▪ Krankenhausaufenthalt im Jahr 2017 oder ▪ Besuch einer Notfallambulanz im Jahr 2017 	5193
8	Hochrechnung auf die Bevölkerung in Deutschland (83 019 213)	116 069 [112 935 bis 119 267]
9	Hochrechnung auf die GKV-Zielpopulation (72 781 000)	101 755 [99 008 bis 104 559]
DDD: Defined daily Dose (definierte Tagesdosis); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICS: inhalative Kortikosteroide; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; OCS: orale Kortikosteroide; SABA: kurz wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation gewinnt der pU durch eine von ihm beauftragte Auswertung von GKV-Routinedaten. Dabei zieht er mit der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) eine Stichprobe aus einem Datensatz heran, der Daten von rund 4 Millionen in ungefähr 60 gesetzlichen Krankenkassen versicherten Personen in Deutschland enthält. Der Datensatz beinhaltet Daten aus verschiedenen Sektoren des Gesundheitswesens, u. a. der ambulanten und stationären Versorgung sowie aus dem Arzneimittelsektor. Dem pU zufolge repräsentiert die Stichprobe rund 5,5 % der GKV-Versicherten in Deutschland und ist hinsichtlich ihrer Alters- und Geschlechtsstruktur vergleichbar mit der Struktur der deutschen Gesamtbevölkerung.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation wird über mehrere Schritte eingegrenzt:

1) Durchgängig Versicherte im Referenzjahr 2018

Den Ausgangspunkt der Berechnungen bilden alle Patientinnen und Patienten in der Forschungsdatenbank, die vom 1. Januar 2018 bis zum 31. Dezember 2018 durchgängig versichert sind (3 714 332 Patientinnen und Patienten).

2 und 3) Prävalente erwachsene Patientinnen und Patienten mit Asthma im Referenzjahr 2018

In die Analyse werden im Folgenden nur Versicherte eingeschlossen, die im Jahr 2018 eine stationäre Haupt- oder Nebendiagnose oder 2 ambulant gesicherte ICD-10-GM-Diagnosen für Asthma erhalten haben (J45, J45.0, J45.1, J45.8, J45.9, J46). Zusätzlich mussten die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Referenzjahr mindestens 18 Jahre alt sein.

4) Patientinnen und Patienten mit LABA-Therapie

Eingeschlossen werden nur Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2018 mindestens einen dokumentierten Code nach dem anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikationssystem (ATC) für LABA oder eine Fixkombination LABA/ICS aufweisen.

5) Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Intervall mit hoch dosierter ICS-Therapie

Eingeschlossen werden nur die Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2018 mindestens ein Intervall zwischen 2 ICS-Verordnungen aufweisen, in dem die durchschnittliche ICS-Tagesdosierung den Schwellenwert für eine hoch dosierte ICS-Therapie nach der NVL Asthma 2018 [2] übersteigt. Dabei kann auch die letzte Verordnung aus dem Jahr 2017 den Beginn beziehungsweise die 1. Verordnung aus dem Jahr 2019 das Ende dieses Intervalls bilden.

6) Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem Asthma

Der pU operationalisiert ein unzureichend kontrolliertes Asthma über 3 Kriterien: eine Asthmaexazerbation, eine Behandlungsintensivierung oder eine durchschnittliche Tagesdosis eines kurz wirksamen Beta-2-Sympathomimetikums (SABA) ≥ 450 Defined daily Dose (DDD) pro Jahr. Das Asthma wurde als unzureichend kontrolliert angesehen, wenn die Patientinnen und Patienten im Jahr 2018 1 dieser 3 Kriterien erfüllten. Diese Kriterien wurden folgendermaßen operationalisiert:

1. Patientinnen und Patienten mit einer Exazerbation des Asthmas:

- Mindestens 1 Verordnung von OCS oder
- Mindestens 1 Krankenhausaufenthalt mit Asthma als Hauptdiagnose unter den Entlassdiagnosen oder
- Mindestens 1 Besuch in der Notfallambulanz (EBM Code 01210, 01212, 01214, 01216 oder 01218) in Kombination mit einer Asthmdiagnose im selben Quartal

2. Patientinnen und Patienten mit einer Behandlungsintensivierung:

- Mindestens 1 Verordnung von LAMA, LTRA, Theophyllin oder Biologika (Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab) im Jahr 2018 und jeweils keine Verordnung des jeweiligen Wirkstoffs im Jahr 2017
- Mindestens 1 Erhöhung der ICS-Dosierung: Bei Patientinnen und Patienten muss das 1. Intervall einer ICS-Medikation im Jahr 2018 eine niedrigere Dosierung aufweisen als nachfolgende Intervalle.

3. Patientinnen und Patienten mit einer SABA-Medikation über dem Schwellenwert von 450 DDD pro Jahr:

Patienten werden eingeschlossen, wenn die berechneten DDD für das Jahr 2018 den Schwellenwert von SABA ≥ 450 DDD pro Jahr überschreiten. Bei der Berechnung der SABA-Verschreibung für den Zeitraum des Jahres 2018 wurden auch anteilig Tage aus den Jahren 2017 und 2019 miteinbezogen (die letzte SABA-Verordnung im Jahr 2017 sowie die erste Verordnung im Jahr 2019). Die DDD der Packungen der SABA-Verschreibungen wurden auf Ebene der Pharmazentralnummern (PZN) analysiert.

7) Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Exazerbation im Vorjahr 2017

In einem letzten Schritt werden alle Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Exazerbation im Vorjahr, d. h. im Jahr 2017 ausgewählt. Eine Exazerbation wurde wie folgt identifiziert:

- Mindestens 1 Verordnung von OCS im Jahr 2017 und keine im Jahr 2016 oder
- Mindestens 1 Krankenhausaufenthalt mit Asthma als Hauptdiagnose unter den Entlassungsdiagnosen im Jahr 2017 oder
- Mindestens 1 Besuch in der Notfallambulanz (EBM Code 01210, 01212, 01214, 01216, 01218) im Jahr 2017 in Kombination mit einer Asthmadignose im selben Quartal.

Es ergaben sich 5193 Patientinnen und Patienten in der Forschungsdatenbank, auf die diese Kriterien zutreffen.

8 und 9) Hochrechnung auf die deutsche Bevölkerung sowie die GKV-Bevölkerung

Diese in der Forschungsdatenbank eingegrenzte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation wurde auf die deutsche Bevölkerung sowie auf die GKV-Bevölkerung hochgerechnet sowie jeweils basierend auf der Clopper-Pearson-Methode das 95 %-Konfidenzintervall (KI) angegeben. Der pU bildet dazu den Umrechnungsfaktor aus der Anzahl aller Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der Forschungsdatenbank (5193) im Verhältnis zu den durchgängig Versicherten in der Forschungsdatenbank (3 714 332) im Jahr 2018 und multipliziert diesen Quotienten zum einen mit der Gesamtbevölkerungszahl im Jahr 2018 (83 019 213 [16]) und zum anderen mit der GKV-Bevölkerung im Jahr 2018 (72 781 000 [17]).

Hierdurch schätzt der pU 116 069 [112 935; 119 267] Patientinnen und Patienten in der Gesamtbevölkerung bzw. 101 755 [99 008; 104 559] Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist weitgehend nachvollziehbar dargestellt; die ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation ist jedoch stellenweise mit Unsicherheit behaftet. Dieses wird im Folgenden näher ausgeführt:

Zu Schritt 4) Patientinnen und Patienten mit einer LABA-Therapie

Es erfolgte keine Validierung der Verordnung eines LABA durch eine Folgeverordnung, wodurch Patientinnen und Patienten miterfasst worden sein könnten, bei denen das LABA kurz nach Verordnung wieder abgesetzt wurde.

Zu Schritt 5) Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Intervall mit hoch dosierter ICS-Therapie

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2018 mindestens ein Intervall zwischen 2 ICS-Verordnungen aufweisen, in dem die durchschnittliche ICS-Tagesdosierung den Schwellenwert für eine hoch dosierte ICS-Therapie nach der NVL Asthma 2018 [2] übersteigt. Durch das Vorgehen des pU könnten auch Patientinnen und Patienten mit einer Höchstdosis von ICS plus LABA plus LAMA – was Stufe 5 der NVL Asthma 2018 entspricht – eingeschlossen sein. Nach den Vorgaben des G-BA sollen aber diejenigen Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation berücksichtigt werden, für die eine Therapie nach Stufe 4 der NVL Asthma 2018 infrage kommt.

Zu Schritt 6) Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem Asthma

Der pU operationalisiert ein unzureichend kontrolliertes Asthma über mehrere Kriterien, darunter das Kriterium „mindestens eine Verschreibung von Biologika (Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab) im Jahr 2018 und keine Verschreibung von Biologika im Jahr 2017“. Hierdurch sind in der Zielpopulation auch Patientinnen und Patienten mit einer Biologikatherapie enthalten, die nach dem Therapiestufenschema auf Stufe 5 der NVL Asthma 2018 stehen [2]. Hierdurch kann der Anteil der Zielpopulation überschätzt worden sein.

Zu Schritt 7) Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Exazerbation im Vorjahr 2017

Ein Aufgreifkriterium zur Erfassung der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Exazerbation im Vorjahr war, dass mindestens 1 Verordnung von OCS im Jahr 2017 vorliegen sollte und keine Verordnung von OCS im Jahr 2016. Hierbei ist die Einschränkung, dass keine Verordnung im Jahr 2016 vorliegen sollte, nicht nachvollziehbar und es ist unklar, in welchem Ausmaß hierdurch Patientinnen und Patienten mit einer Exazerbation im Jahr 2017 ausgeschlossen wurden.

Insgesamt liegen die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in einer plausiblen Größenordnung, sind aber mit Unsicherheit versehen, da anhand der Angaben in Modul 3 A des Dossiers nicht beurteilt werden kann, ob die genannten Unsicherheiten in den Aufgreifkriterien bzw. im Vorgehen des pU eine relevante Anzahl an Patientinnen und Patienten betreffen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von der auf Grundlage der Routinedatenanalyse bestimmten Prävalenz und Inzidenz für die Jahre 2014 bis 2018 aus und schreibt die Trends für die Jahre 2019 bis 2024 linear fort. Es zeigt sich eine Zunahme der Prävalenz sowie eine Abnahme der Inzidenz des Asthmas. Als Gründe für diesen gegenläufigen Trend diskutiert der pU u. a. längere Erkrankungsdauern und methodische Unsicherheit.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 20 in Verbindung mit Tabelle 21.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

Der pU stellt neben den Jahrestherapiekosten für Ind/Glyc/Mom die Jahrestherapiekosten für folgende Wirkstoffe dar:

- ICS: Beclometason, Budesonid, Ciclesonid, Fluticason, Mometason
- LABA: Formoterol, Salmeterol
- Fixkombinationen aus ICS plus LABA: Beclometason/Formoterol, Budesonid/Formoterol, Fluticason/Formoterol, Fluticason/Salmeterol, Fluticason/Vilanterol
- LAMA: Tiotropium
- monoklonale Antikörper: Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab, Dupilumab

Da die monoklonalen Antikörper kein Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind, wird auf eine Bewertung verzichtet. Weiterhin sind die oralen LABA Clenbuterol und Bambuterol im Anwendungsgebiet des Asthma bronchiale zugelassen [18,19]. Der pU berücksichtigt diese jedoch nicht bei der Darstellung der Therapiekosten.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar, plausibel und entsprechen den Fachinformationen [10,20-32].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar, plausibel und entsprechen den Fachinformation [10,20-32].

Bei den ICS geht der pU entsprechend der Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie von einer hoch dosierten Behandlung aus. Dabei berücksichtigt der pU außer der Fachinformationen zusätzlich die Empfehlungen für hohe Dosierungen bei Erwachsenen nach der NVL Asthma 2018 [2]. Der pU setzt bei Budesonid eine Tagesdosis von 1600 µg an [25], bei Ciclesonid eine Tagesdosis von 320 bis 640 µg [27] und bei Budesonid/Formoterol eine Tagesdosis von 960/27 bis 1280/36 µg [21].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ind/Glyc/Mom sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2020 wieder.

Der pU stellt ausschließlich die Kosten auf Basis des gesenkten Mehrwertsteuersatzes in Höhe von 16 % dar, welcher vom 01.07.2020 bis voraussichtlich 31.12.2020 gültig ist (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [33]). Nach Ablauf dieses Zeitraums liegen die Kosten entsprechend höher.

Der pU berücksichtigt bei der Kostenberechnung von Ciclesonid, Mometason und Fluticason/Formoterol den Rabatt gemäß § 130a SGB V, allerdings entfällt dieser Rabatt aufgrund des Solitärstatus dieser Wirkstoffe. Die Kostenberechnungen von Ind/Glyc/Mom und den anderen zweckmäßigen Vergleichstherapien sind korrekt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass bei keinem der dargestellten Wirkstoffe zusätzliche GKV-Leistungen notwendig sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten beinhalten nur die Arzneimittelkosten.

Die Jahrestherapiekosten von Ciclesonid, Mometason und Fluticason/Formoterol sind aufgrund der vom pU berücksichtigten Rabatte gemäß § 130a SGB V unterschätzt. Die Jahrestherapiekosten von Ind/Glyc/Mom sowie den anderen zweckmäßigen Vergleichstherapien sind plausibel.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 21.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Ind/Glyc/Mom, geht aber von einem relevanten Versorgungsanteil im ersten Jahr nach Markteinführung aus. Des Weiteren soll die Therapieadhärenz dadurch erhöht werden, dass Ind/Glyc/Mom 1-mal täglich in einem einzigen Inhalator appliziert wird.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ind/Glyc/Mom ist angezeigt als Erhaltungstherapie für die Behandlung von Asthma bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, 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.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: 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.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Indacaterolacetat/ Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat	erwachsene Patientinnen und Patienten, 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	99 008 bis 104 559	Die Angaben des pU liegen in einer plausiblen Größenordnung, sind aber mit Unsicherheit versehen.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat	Erwachsene Patientinnen und Patienten, 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	1101,49	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA			
ICS			Der pU geht von einer hoch dosierten ICS-Therapie aus. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Beclometason, Budesonid und Fluticason sind plausibel. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Ciclesonid und Mometason sind unterschätzt.
Beclometason		119,77–239,55	
Budesonid		272,83	
Fluticason		241,27	
Ciclesonid		175,57–351,13	
Mometason		275,45	
LABA			Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Formoterol und Salmeterol sind plausibel. Der pU vernachlässigt die Darstellung der Kosten von Bambuterol und Clenbuterol.
Formoterol		300,52–601,03	
Salmeterol		354,60–709,20	
Fixkombinationen aus ICS plus LABA			Der pU geht von einer hoch dosierten ICS-Therapie aus. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Beclometason/Formoterol, Budesonid/Formoterol, Salmeterol/Fluticason und Fluticason/Vilanterol sind plausibel. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Fluticason/Formoterol sind unterschätzt.
Beclometason/Formoterol		1229,44	
Budesonid/Formoterol		803,06–1070,75	
Fluticason/Formoterol		662,43	
Salmeterol/Fluticason		481,84	
Fluticason/Vilanterol		494,58	
LAMA			Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Tiotropium sind plausibel.
Tiotropium		708,51	
a. Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. Der pU stellt ausschließlich die Kosten auf Basis des gesenkten Mehrwertsteuersatzes in Höhe von 16 % dar, welcher vom 01.07.2020 bis voraussichtlich 31.12.2020 gültig ist. Nach Ablauf dieses Zeitraums liegen die Kosten entsprechend höher.			
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von IND/GLY/MF sind in der Fachinformation und der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) dargelegt. Aus Annex IIb und IV des European Assessment Reports (EPAR) ergeben sich keine ergänzenden Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung.

Anforderung der Fachinformation

Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis beträgt eine Kapsel, einmal täglich inhaliert.

Die empfohlene Höchstdosis von IND/GLY/MF beträgt 114 µg/46 µg/136 µg einmal täglich (dies entspricht der über das Mundstück abgegebenen Dosis von IND/GLY/MF 160).

Die Behandlung sollte jeden Tag zur gleichen Tageszeit erfolgen. Das Arzneimittel kann zu jeder Tageszeit angewendet werden. Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, ist sie so bald wie möglich anzuwenden. Der Patient ist jedoch anzuweisen, nicht mehr als eine Dosis pro Tag anzuwenden.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler dialysepflichtiger Nieren-insuffizienz ist IND/GLY/MF nur anzuwenden, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt. Zur Anwendung von IND/GLY/MF bei Patienten mit schwerer Leber-funktionsstörung liegen keine Daten vor. Daher ist IND/GLY/MF bei dieser Patientengruppe nur anzuwenden, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt. Die Sicherheit und Wirksamkeit von IND/GLY/MF bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Kapseln dürfen nur mit dem Breezhaler®-Inhalator verabreicht werden. Mit Anbruch jeder neuen Packung ist der darin enthaltene Inhalator zu verwenden. Der Patient ist anzuweisen, sich nach der Inhalation den Mund mit Wasser auszuspülen, ohne es zu schlucken.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in der Fachinformation in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

IND/GLY/MF ist nicht zur Behandlung akuter Asthmasymptome einschließlich akuter Bronchospasmus-Anfälle anzuwenden. Der Patient soll die Behandlung mit IND/GLY/MF nicht ohne ärztliche Aufsicht beenden, da nach dem Absetzen die Symptome wieder auftreten können. Unter der Behandlung mit IND/GLY/MF können asthmabedingte Symptome und Exazerbationen auftreten. Der Patient ist anzuweisen, die Behandlung fortzuführen und nicht abrupt zu beenden, sondern ärztlichen Rat einzuholen, wenn nach Behandlungsbeginn mit IND/GLY/MF keine ausreichende Kontrolle der Asthmasymptome eintritt bzw. die Symptome sich verschlechtern.

Falls Anzeichen auftreten, die auf eine allergische Reaktion hindeuten, insbesondere Angio-ödeme (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Anschwellen von Zunge, Lippen und Gesicht), Urtikaria oder Hautausschlag, muss die Behandlung mit IND/GLY/MF sofort abgesetzt und eine anderweitige Behandlung eingeleitet werden.

Wie auch andere Inhalationstherapien kann die Anwendung von IND/GLY/MF zu paradoxen Bronchospasmen führen, die lebensbedrohlich sein können. Sollte dieser Fall eintreten, muss die Anwendung sofort abgesetzt und eine Alternativbehandlung eingeleitet werden.

Wie andere Arzneimittel, die Beta-2-Adrenozeptor-Agonisten enthalten, kann IND/GLY/MF bei einigen Patienten das Herz-Kreislauf-System in klinisch relevanter Art beeinflussen, was sich in einem Anstieg der Pulsfrequenz, des Blutdrucks und/oder anderen Symptomen zeigt. Wenn solche Effekte auftreten, kann es notwendig sein, die Behandlung abzusetzen. Bei Patienten mit einer Herz-Kreislauf-Erkrankung (koronare Herzkrankheit, akuter Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Hypertonie), einem Krampfleiden oder Thyreotoxikose sowie bei Patienten, die außergewöhnlich stark auf Beta-2-Adrenozeptor-Agonisten ansprechen, ist IND/GLY/MF nur unter besonderer Vorsicht anzuwenden.

Patienten mit instabiler ischämischer Herzkrankheit, zurückliegendem Herzinfarkt in den letzten 12 Monaten, linksventrikulärer Herzinsuffizienz der NYHA (New York Heart Association)-Klasse III/IV, Arrhythmien, unkontrollierter Hypertonie, zerebrovaskulärer Krankheit, zurückliegendem Long-QT-Syndrom sowie Patienten, die Arzneimittel anwendeten, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, wurden von den Studien des klinischen Entwicklungsprogramms von IND/GLY/MF ausgeschlossen. Deshalb sind in diesen Patienten-gruppen sicherheitsbezogene Ergebnisse nicht bekannt.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Klinisch bedeutsame Arzneimittelinteraktionen unter Beteiligung von IND/GLY/MF in klinischer Dosierung sind angesichts der niedrigen Plasmakonzentration bei inhalativer Anwendung als unwahrscheinlich zu betrachten. Es wurden keine spezifischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit IND/GLY/MF durchgeführt.

Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 1-13: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und der Aktivitäten zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken

Tabelle 1-13: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und der Aktivitäten zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Abschnitt 4.4 der Fachinformation Abschnitt 2 der Packungsbeilage</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen: Formular für die Nachbeobachtung von Nebenwirkungen</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma: Langfassung; 3. Auflage; Version 1 [online]. 09.2018 [Zugriff: 13.10.2020]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/asthma/archiv/asthma-3aufl-vers1-lang.pdf>.
3. Novartis Biosciences Peru. A multicenter, partially-blinded, randomized, 24-week, parallel-group, non-inferiority, open-label active controlled study to compare the efficacy and safety of qvm149 with a free triple combination of salmeterol/fluticasone + tiotropium in patients with uncontrolled asthma [online]. In: Clinical Trials Peruvian Registry. 30.07.2018 [Zugriff: 20.08.2020]. URL: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=013-18>.
4. Novartis Healthcare. A 24-week clinical study to check the efficacy and safety of QVM149 with a free triple combination of salmeterol/fluticasone plus tiotropium in patients with uncontrolled asthma [online]. In: Clinical Trials Registry - India. 24.07.2020 [Zugriff: 20.08.2020]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=26659>.
5. Novartis Pharma. A multicenter, partially-blinded, randomized, 24-week, parallel-group, non-inferiority, open-label active controlled study to compare the efficacy and safety of QVM149 with a free triple combination of salmeterol/fluticasone + tiotropium in patients with uncontrolled asthma [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 20.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000136-34.
6. Novartis Pharmaceuticals. Study to compare QVM149 and free triple combination of salmeterol/fluticasone + tiotropium: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.04.2020 [Zugriff: 20.08.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158311>.
7. Novartis Pharma. A multicenter, partially-blinded, randomized, 24-week, parallel-group, non-inferiority, open-label active controlled study to compare the efficacy and safety of QVM149 with a free triple combination of salmeterol/fluticasone + tiotropium in patients with uncontrolled asthma: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 31.07.2020 [Zugriff: 20.08.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000136-34/results>.

8. Gessner C, Kornmann O, Maspero J, Van Zyl-Smit R, Krüll M, Salina A et al. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: a randomised, phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). *Respir Med* 2020; 170: 106021.
9. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [online]. [Zugriff: 06.08.2019]. URL: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.
10. Novartis Pharma. Enerzair Breezhaler; Fachinformation; Stand: Juli 2020 [online]. [Zugriff: 23.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
11. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma: Langfassung; 4. Auflage; Version 1 [online]. 09.2020 [Zugriff: 13.10.2020]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/asthma/asthma-4aufl-vers1-lang.pdf>.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 6.0. Köln: IQWiG; 2020. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-6-0.pdf>.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 638, Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen [online]. [Zugriff: 31.01.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/GA18-01_Uebertragbarkeit-von-Studienergebnissen-auf-Teilpopulationen_Arbeitspapier_V1-0.pdf.
14. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
15. Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med* 2005; 99(5): 553-558.
16. Statistisches Bundesamt. GENESIS-Online Datenbank: Bevölkerungsstand 31.12.2011-31.12.2018; Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011, Aufgliederung nach Altersgruppen [online]. [Zugriff: 04.03.2020]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online#astructure>.
17. Bundesministerium für Gesundheit. Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2007 bis 2019: Kennzahlen und Faustformeln [online]. [Zugriff: 05.03.2019]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf.
18. AstraZeneca. Bambec: Fachinformation [online]. 05.2016 [Zugriff: 18.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
19. Sanofi. Spasmo-Mucosolvan Tabletten: Fachinformation [online]. 06.2017 [Zugriff: 16.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

20. Chiesi. FOSTER 200 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Inhalation Druckgasinhalation, Lösung [online]. 11.2018 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
21. Orion C. Bufori Easyhaler 320 Mikrogramm/9 Mikrogramm pro Inhalation Pulver zur Inhalation. 2016. (Band Dezember 2017). URL: <https://www.fachinfo.de/>.
22. Mundipharma. Flutiform 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension [online]. 10.2018 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
23. GlaxoSmithKline. Viani Diskus [online]. 03.2018 [Zugriff: 14.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
24. GlaxoSmithKline. Relvar Ellipta 184 Mikrogramm/22 Mikrogramm, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation [online]. 12.2018 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
25. Meda Pharma. Novopulmon 200 Mikrogramm Novolizer; Novopulmon 400 Mikrogramm Novolizer [online]. 11.2017 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
26. Ratiopharm. Beclometason-ratiopharm Dosieraerosol [online]. 05.2017 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
27. Astra Zeneca. Alvesco 80 Mikrogramm und 160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung [online]. 04.2019 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
28. GlaxoSmithKline. Flutide Diskus [online]. 07.2017 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
29. Boehringer Ingelheim International. Spiriva Respimat [online]. 10.2018 [Zugriff: 14.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
30. GlaxoSmithKline. Serevent Dosier-Aerosol, Serevent Diskus [online]. 05.2018 [Zugriff: 12.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
31. Orion. Formoterol Easyhaler 12 Mikrogramm/Dosis, Pulver zur Inhalation [online]. 04.2018 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
32. MSD Sharp Dohme. ASMANEX Twisthaler [online]. 11.2017 [Zugriff: 09.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
33. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil 1 2020; (31): 1512-1516.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs; und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ind/Gly/Mom vs. Sal/Flu + Tio

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ind/Glyc/Mom N = 242	Sal/Flu + Tio N = 232
ARGON		
Gesamtrate UEs^c	141 (58,3)	119 (51,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	83 (34,3)	68 (29,3)
Asthma	71 (29,3)	60 (25,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	78 (32,2)	74 (31,9)
Nasopharyngitis	19 (7,9)	19 (8,2)
Bronchitis	11 (4,5)	16 (6,9)
Pharyngitis	10 (4,1)	6 (2,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (6,6)	14 (6,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	14 (5,8)	7 (3,0)
Erkrankungen des Nervensystems	13 (5,4)	16 (6,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (4,1)	6 (2,6)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version nicht angegeben; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>c. enthält den PT „Asthma“</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ind/Glyc/Mom N = 242	Sal/Flu + Tio N = 232
ARGON		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	1 (0,4)	3 (1,3)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,4)	0 (0)
Gutartige Neubildung	1 (0,4)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0)	1 (0,4)
Haemorrhagischer Schlaganfall	0 (0)	1 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	1 (0,4)
Kehlkopfirritation	0 (0)	1 (0,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0)	1 (0,4)
Dermatitis atopisch	0 (0)	1 (0,4)
a. MedDRA-Version nicht angegeben; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang B – Weitere Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (AQLQ-S, SGRQ)

Tabelle 24: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio

Studie (Zeitpunkt) Endpunktkategorie Endpunkt	Ind/Glyc/Mom		Sal/Flu + Tio		Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ARGON					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
AQLQ-S-Gesamtscore – Zunahme um ≥ 0,5 Punkte	231	163 (70,6)	215	140 (65,1)	1,11 [0,97; 1,27]; 0,113 ^a
SGRQ-Gesamtscore – Abnahme um ≥ 4 Punkte	240	158 (65,8)	224	129 (57,6)	1,14 [0,99; 1,32]; 0,070
a. RR mit KI und p-Wert: Poisson-Regression mit den Variablen Behandlung, Visite, Region und Wert zu Studienbeginn sowie den Interaktionen Wert zu Studienbeginn x Visite und Behandlung x Visite					
AQLQ-S: standardisierter Asthma Quality of Life Questionnaire; Flu: Fluticason; Glyc: Glycopyrroniumbromid; Ind: Indacaterolacetat; KI: Konfidenzintervall; Mom: Mometasonfuroat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; Sal: Salmeterol; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; Tio: Tiotropium					

Anhang C – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Wagner, Thomas O. F.	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Deutsche Patientenliga Atemwegserkrankungen e. V. (DPLA)	nein						

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?