

## **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 Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (BDP/Form/Glyc) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.02.2021 übermittelt.

#### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von BDP/Form/Glyc im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Asthma, deren Erkrankung mit einer Kombination aus einem mittel oder hoch dosierten inhalativen Kortikosteroid (ICS) und einem lang wirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von BDP/Form/Glyc

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Asthma mit einer mittel dosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist	eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Schweregrades der Erkrankung und der Symptomatik unter Auswahl von <sup>b, c</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mittel dosiertes ICS und LABA und LAMA</li> <li>oder</li> <li>▪ hoch dosiertes ICS und LABA</li> </ul>
2	Erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Asthma mit einer hoch dosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist	hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA <sup>b, c</sup>

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Gemäß G-BA ist das medikamentöse Stufenschema für Erwachsene der Nationalen VersorgungsLeitlinie Asthma (NVL Asthma 2018, 3. Auflage, Version 1) zu berücksichtigen. Der Wortlaut des geplanten Anwendungsgebietes beschränkt das Anwendungsgebiet nicht auf eine bestimmte Stufe der NVL Asthma. Ausgehend vom Wirkstoffcharakter der Kombination Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium 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 (laut NVL Asthma aus mittel 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.

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.

BDP: Beclometason; Form: Formoterol; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Glyc: Glycopyrronium; ICS: Inhalative Kortikosteroide; LABA: Lang wirksame Beta-2-Agonisten; LAMA: Lang wirksame Muskarinrezeptoragonisten; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

### Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mittel dosierter ICS/LABA-Vortherapie

Der pU legt in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von BDP/Form/Glyc im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Asthma, deren Erkrankung mit einer Kombination aus einem mittel dosierten ICS und einem LABA nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist, vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BDP/Form/Glyc gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit hoch dosierter ICS/LABA-Vortherapie**

### ***Studienpool und Studiendesign***

Zur Bewertung des Zusatznutzens von BDP/Form/Glyc wird für die vorliegende Fragestellung die Studie TRIGGER herangezogen. Die Studie TRIGGER ist eine 3-armige RCT, in der die Dreifachkombination BDP/Form/Glyc mit BDP/Form und BDP/Form + Tiotropium (Tio) verglichen wird. Da die Gabe von Tio in Form von zusätzlichen Inhalationen erfolgte, war die Studie lediglich für die beiden erstgenannten Studienarme verblindet. Von den beiden Vergleichsarmen entspricht lediglich die Dreifachkombination BDP/Form + Tio der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Vergleichsarm mit der Zweifachkombination BDP/Form wird daher in der Bewertung nicht weiter berücksichtigt.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten bis einschließlich 75 Jahre eingeschlossen, deren Asthma trotz Vorbehandlung mit hoch dosiertem ICS und LABA nicht ausreichend kontrolliert war. Die unzureichende Kontrolle war über einen Wert von mindestens 1,5 im Asthmakontrollfragebogen (ACQ)-7-zum Zeitpunkt des Screenings und am Ende der Run-in-Phase definiert. Außerdem sollte bei den Patientinnen und Patienten im Jahr vor dem Studienbeginn mindestens 1 Asthmaexazerbation aufgetreten sein, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden, einen Besuch der Notaufnahme oder eine Hospitalisierung erforderte. Das forcierte expiratorische Volumen in 1 Sekunde (FEV<sub>1</sub>) der Patientinnen und Patienten musste weniger als 80 % des Sollwerts betragen und im Reversibilitätstest gegenüber dem Vorbehandlungswert auf über 12 % und 200 mL ansteigen.

Nach einer 2-wöchigen Run-in-Phase wurden 573 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm (BDP/Form/Glyc) und 288 in den Vergleichsarm (BDP/Form + Tio) der Studie eingeschlossen, wobei die Randomisierung stratifiziert nach Land erfolgte. Die anschließende Behandlungsdauer betrug 52 Wochen. Die Gabe der Studienmedikationen entsprach den Angaben in den jeweiligen Fachinformationen.

Primäre Endpunkte der Studie TRIGGER sind die Veränderung des FEV<sub>1</sub>-Wertes (Prä-Bronchodilatator) zu Woche 26 und die Anzahl mittelschwerer und schwerer Asthmaexazerbationen über den 52-wöchigen Behandlungszeitraum. Weitere patientenrelevante Endpunkte der Studie sind Gesamtmortalität, schwere Asthmaexazerbationen, Asthmasymptomatik, Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse (UEs). Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie keine Endpunkte erhoben.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie TRIGGER als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, schwere Asthmaexazerbationen und schwerwiegende kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (MACE) als niedrig bewertet. Für die Ergebnisse der Endpunkte Asthmasymptomatik (Patiententagebuch), Gesundheitszustand (visuelle Analogskala des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D VAS]) und

Abbruch wegen UEs wir das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) liegen keine verwertbaren Daten vor.

## ***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 BDP/Form/Glyc im Vergleich zu BDP/Form + Tio, 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 BDP/Form/Glyc im Vergleich zu BDP/Form + Tio, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Asthmasymptomatik (erhoben über ein Patiententagebuch)*

Für den Endpunkt Asthmasymptomatik, erhoben über ein Patiententagebuch, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Asthmasymptomatik kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BDP/Form/Glyc im Vergleich zu BDP/Form + Tio, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BDP/Form/Glyc im Vergleich zu BDP/Form + Tio, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

In der Studie TRIGGER wurden keine patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BDP/Form/Glyc im Vergleich zu BDP/Form + Tio, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Nebenwirkungen*

#### *Abbruch wegen UEs und MACE*

Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs und MACE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von BDP/Form/Glyc im Vergleich zu BDP/Form + Tio, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

SUEs

Für den Endpunkt SUEs lagen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von BDP/Form/Glyc im Vergleich zu BDP/Form + Tio, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Zusammenfassend ergeben sich weder positive noch negative Effekte für BDP/Form/Glyc im Vergleich mit hoch dosiertem ICS und LABA und lang wirksamen Muskarinrezeptoragonisten (LAMA). Somit gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Asthma, deren Erkrankung mit einer Kombination aus einem hoch dosierten ICS und LABA nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BDP/Form/Glyc gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA, ein Zusatznutzen ist 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 BDP/Form/Glyc im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Asthma, deren Erkrankung mit einer Kombination aus einem mittel oder hoch dosierten ICS und LABA nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BDP/Form/Glyc gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA, ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von BDP/Form/Glyc.

Tabelle 3: BDP/Form/Glyc – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Asthma mit einer mittel dosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist	eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Schweregrades der Erkrankung und der Symptomatik unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mittel dosiertes ICS und LABA und LAMA</li> <li>oder</li> <li>▪ hoch dosiertes ICS und LABA</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Asthma mit einer hoch dosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist	hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  BDP: Beclometason; Form: Formoterol; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Glyc: Glycopyrronium; ICS: Inhalative Kortikosteroide; LABA: Lang wirksame Beta-2-Agonisten; LAMA: Lang wirksame Muskarinrezeptoragonisten</p>			

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