



## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Nicht-Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1, in Stufe 3 Fluticasonfuroat/Vilanterol**

Vom 2. August 2018

### **Inhalt**

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
2.1 Nachweis einer therapeutischen Verbesserung.....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet der Wirkstoffkombination Fluticasonfuroat/Vilanterol (Relvar Ellipta®) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2 Nutzenbewertung zum Nachweis einer therapeutischen Verbesserung.....	3
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>11</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>11</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Abs. 1 Satz 4 und 5 SGB V ist bei Arzneimitteln, die pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit Festbetragsarzneimitteln sind, der medizinische Zusatznutzen nach Satz 3 Nr. 3 (medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie) als therapeutische Verbesserung entsprechend § 35 Abs. 1b Satz 1 bis 5 SGB V nachzuweisen. Sofern für ein Arzneimittel keine therapeutische Verbesserung festgestellt wurde, ist es in dem Beschluss nach § 35a Abs. 3 SGB V in die entsprechende Festbetragsgruppe einzuordnen.

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

- (1) denselben Wirkstoffen,
- (2) pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
- (3) therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Abs. 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

Nach § 35a Abs. 5 SGB V kann ein pharmazeutischer Unternehmer für ein Arzneimittel, für das ein Beschluss nach § 35a Absatz 3 SGB V vorliegt, eine erneute Nutzenbewertung beantragen, wenn er die Erforderlichkeit wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nachweist. Der Gemeinsame Bundesausschuss entscheidet über diesen Antrag innerhalb von 8 Wochen. Die erneute Nutzenbewertung beginnt frühestens ein Jahr nach Veröffentlichung des Beschlusses nach Absatz 3.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Die Wirkstoffkombination Fluticasonfuroat/Vilanterol (FF/VI) ist gemäß Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 20. März 2014 pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit den in der Festbetragsgruppe „Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1“ in Stufe 3 eingruppierten weiteren Wirkstoffkombinationen und aufgrund des fehlenden Nachweises eines Zusatznutzens im Sinne einer therapeutischen Verbesserung in diese Festbetragsgruppe eingruppiert worden. Das gemeinsame Anwendungsgebiet in dieser Festbetragsgruppe ist „Asthma bronchiale“.

Mit Schreiben vom 21. November 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gestellt. Ausgehend von den im § 35a Abs. 5 SGB V festgelegten Voraussetzungen zur Möglichkeit der erneuten Nutzenbewertung hat der G-BA am 18. Januar 2018 beschlossen, dem Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung stattzugeben, da die vorgelegten Daten gegenüber dem Zeitpunkt der Beschlussfassung vom 20. März 2014 über die Nutzenbewertung und die Einordnung in die Festbetragsgruppe neue wissenschaftliche Erkenntnisse darstellen. Der pharmazeutische Unternehmer wurde gemäß 5. Kapitel § 14 Abs. 2 Satz 2 Verfahrensordnung (VerfO) aufgefordert, die für die Nutzenbewertung erforderlichen Nachweise nach Maßgabe des § 35a Abs. 1 Satz 4 SGB V und unter Berücksichtigung der Vorgaben der AM-NutzenV sowie des 5. Kapitel 1. Abschnitt VerfO zu übermitteln. Er hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 4 VerfO zum

15. Februar 2018 das abschließende Dossier nach Anlage VI zum 5. Kapitel beim G-BA eingereicht.

Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 8 VerfO ist der medizinische Zusatznutzen von Fluticasonfuroat/Vilanterol als therapeutische Verbesserung gemäß § 35 Abs. 1b SGB V im gemeinsamen Anwendungsgebiet „Asthma bronchiale“ gegenüber den Wirkstoffen der Festbetragsgruppe nachzuweisen.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt. Der Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wurde am 15. Mai 2018 auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Zu im schriftlichen Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten wurde ein Amendment erstellt.

Aus dem Stellungnahmeverfahren haben sich hinsichtlich der zur Stellungnahme gestellten Bewertung, dass ein Zusatznutzen im Sinne einer therapeutischen Verbesserung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 4 SGB V durch die vorgelegten Unterlagen nicht belegt werden konnte, keine Änderungen ergeben.

## **2.1 Nachweis einer therapeutischen Verbesserung**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet der Wirkstoffkombination Fluticasonfuroat/Vilanterol (Relvar Ellipta®) gemäß Fachinformation**

#### Asthma

Relvar Ellipta ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, bei denen ein Kombinationspräparat (langwirksamer Beta2-Agonist und inhalatives Kortikosteroid) angezeigt ist:

- Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und einer Bedarfsmedikation mit inhalativen kurzwirksamen Beta2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind.

Seit dem 5. März 2018 liegt eine Zulassung für folgende Anwendungsgebietserweiterung vor:

- Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden sowie langwirksamen Beta2-Agonisten bereits ausreichend eingestellt sind.

Das gemeinsame Anwendungsgebiet der betreffenden Festbetragsgruppe ist die Behandlung von Asthma bronchiale. Das Anwendungsgebiet COPD wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

### **2.1.2 Nutzenbewertung zum Nachweis einer therapeutischen Verbesserung**

Auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Unterlagen sowie nach Würdigung der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen stellt der G-BA fest, dass der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens als therapeutische Verbesserung entsprechend § 35 Absatz 1b Satz 1 bis 5 SGB V gemäß § 35a Absatz 1 Satz 4, Absatz 3 i.V.m. Absatz 4 Satz 1 SGB V nicht erbracht ist.

### Begründung:

Gemäß § 35 Abs. 1b SGB V liegt eine therapeutische Verbesserung vor, wenn ein Arzneimittel einen therapierelevanten höheren Nutzen als andere Arzneimittel dieser Wirkstoffgruppe hat und deshalb als zweckmäßige Therapie regelmäßig oder auch für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe vorzuziehen ist. Der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung erfolgt auf Grund der Fachinformation und durch Bewertung von klinischen Studien nach methodischen Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, soweit diese Studien allgemein verfügbar sind oder gemacht werden und ihre Methodik internationalen Standards entspricht. Vorrangig sind klinische Studien, insbesondere direkte Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoffgruppe mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, zu berücksichtigen.

Gemäß 4. Kap. § 27 Abs. 4 Verfo soll die therapeutische Verbesserung in randomisierten, verblindeten und kontrollierten direkten Vergleichsstudien, deren Methodik internationalen Standards entspricht, nachgewiesen sein und ein therapeutisch bedeutsames Ausmaß aufweisen. Sie sollen an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sein, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind. Sie sollen gegenüber Standardmitteln der Vergleichsgruppe durchgeführt werden, um die mögliche Überlegenheit der therapeutischen Verbesserung mit ausreichender Sicherheit prüfen zu können.

In begründeten Fällen können andere hinreichend aussage- und beweiskräftige Studien herangezogen werden.

Der G-BA hat die Aussage- und Beweiskraft der einzelnen Studien zu bewerten, nachdem er ihr Design, ihre Ziele und ihre Vergleichbarkeit überprüft und qualifiziert hat (vgl. BSG, Urt. v. 1.3.2011 – B 1 KR 7/10 R, Rn. 68).

Zum Nachweis einer therapeutischen Verbesserung im gemeinsamen Anwendungsgebiet „Asthma bronchiale“ gegenüber den Wirkstoffen der Festbetragsgruppe hat der pharmazeutische Unternehmer folgende vier Studien vorgelegt:

#### Studie HZA115150 (SLS Asthma)

Bei der SLS Asthma handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase 3-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Fluticasonfuroat/Vilanterol (FF/VI) im Vergleich zur Standardtherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten (N=4233), die seit  $\geq 4$  Wochen eine Asthmaerhaltungstherapie mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) oder ICS/langwirksame Beta-Sympathomimetika (LABA) erhielten und symptomatisch waren, über einen Zeitraum von 12 Monaten untersucht wurde. Vor Randomisierung bestimmte der Prüfarzt, welche Asthmaerhaltungstherapie der Patient im weiteren Verlauf erhalten sollte (Pre-RAMOS-Verordnung). Die Pre-RAMOS-Verordnung war Stratifizierungsmerkmal für die Randomisierung und bestand entweder in einer ICS-Monotherapie oder in einer ICS/LABA-Kombinationstherapie. Die Therapie in der Kontrollgruppe basierte auf dieser vom Prüfarzt vor Randomisierung vorgesehenen Asthmaerhaltungstherapie. Fixkombinationen mit Fluticasonpropionat/Salmeterol (FP/SALM) wurden am häufigsten als ICS-LABA-Kombination verordnet, gefolgt von den Fixkombinationen Budesonid/Formoterol (BUD/FOR) und Beclometason/Formoterol (BEC/FOR). In der Interventionsgruppe wurde FF/VI 100 µg/25 µg oder FF/VI 200µg/25 µg einmal täglich eingesetzt; die Wahl der ICS-Dosis in der Interventionsgruppe basierte ebenfalls auf der Pre-RAMOS-Verordnung.

Therapieanpassungen (Dosisänderungen, Wechsel des Präparates oder Änderung der Therapiekategorie [durch Hinzufügen oder Wegnahme einer Komponente]) waren während der Studie in beiden Studienarmen zulässig. Der Wechsel von FF/VI zu einem anderen ICS/LABA in der Interventionsgruppe war ebenso wie der Wechsel von einem ICS/LABA zu

einem anderen ICS/LABA in der Kontrollgruppe erlaubt, während in der Kontrollgruppe ein Wechsel von ICS/LABA zu FF/VI nicht erlaubt war und einen Studienabbruch nach sich zog. Als Bedarfsnotfallmedikation konnte in beiden Behandlungsarmen SABA (kurzwirksame Beta-Sympathomimetika) verwendet werden. Weiterhin konnten als Begleitmedikation alle Medikamente gegen Asthma und andere Erkrankungen, die bei Asthma nicht kontraindiziert sind, eingesetzt werden. Systemische Kortikosteroide waren für andere Erkrankungen erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie war die Asthma-Symptomatik gemessen als Anteil Patientinnen / Patienten mit einem ACT-Wert  $\geq 20$  oder einer Verbesserung des ACT um  $\geq 3$  Punkte nach 24 Wochen. Neben dem ACT wurden unter anderem schwere Asthmaexazerbationen, Hospitalisierungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit dem AQLQ, der Gesundheitszustand gemessen mit dem EQ-5D und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als weitere Endpunkte definiert, die bis zum Studienende nach 52 Wochen erhoben wurden. Die Studie wurde in England in 72 Zentren (Hausarztpraxen) durchgeführt.

Ausgehend von dem Anwendungsgebiet von FF/VI ist für die vorliegende Bewertung nur die Subpopulation der Patientinnen / Patienten der Studie SLS Asthma relevant, deren Pre-RAMOS-Verordnung in einer ICS/LABA-Kombination bestand. Diese Subpopulation entspricht im Wesentlichen dem Randomisierungsstratum ICS/LABA, wobei ein geringer Anteil an Patientinnen / Patienten (1,8 % der Gesamtpopulation) aufgrund von Stratifizierungsfehlern nicht entsprechend ihrer Pre-RAMOS-Verordnung (ICS oder ICS/LABA) stratifiziert wurde. Die bewertungsrelevante Subpopulation umfasst 1359 Patientinnen / Patienten der FF/VI-Gruppe und 1357 Patientinnen / Patienten der Kontrollgruppe.

#### Studie HZA 116492 (Fregate)

Die Studie Fregate ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase 3b-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von FF/VI im Vergleich zu bestehenden ICS/LABA Fixkombinationen FP/SALM und BUD/FOR über 6 Monate untersucht wurde. Die Festlegung der Kontrollmedikation erfolgte unverblindet nach Randomisierung durch den Prüfarzt. Die Studienpopulation (N=423) bestand aus Patientinnen und Patienten mit unzureichend unter ICS-Monotherapie kontrolliertem Asthma (ACT < 20) und geplanter ICS/LABA-Erhaltungstherapie.

Primäres Ziel der Studie war der Nachweis der Nichtunterlegenheit von FF/VI gegenüber der Kontrollmedikation basierend auf der Veränderung des ACT-Gesamtscores von Baseline zu Woche 12. Bei Nachweis der Nichtunterlegenheit wurde auf Überlegenheit getestet. Weitere Endpunkte der Studie waren u.a. die Asthma-Symptomatik gemessen als ACT nach 24 Wochen sowie die Lebensqualität anhand des AQLQ, schwere Asthmaexazerbationen, der Gesundheitszustand anhand des EQ-5D und schwere unerwünschte Ereignisse.

Während des Studienverlaufes waren patientenindividuelle Dosiserhöhungen der Erhaltungstherapie in der Interventions- und der Kontrollgruppe nach Ermessen des Arztes möglich. Ein Wechsel zu einem anderen Produkt führte zum Studienausschluss. Erlaubt waren alle Begleitmedikationen, die keine Kontraindikation bei Asthma aufweisen. Eine Ausnahme bilden die monoklonalen Antikörper Omalizumab und Mepolizumab, die nicht eingesetzt werden durften. Als Notfallmedikation wurden SABA-Inhalatoren eingesetzt. Systemische Kortikosteroide waren zur Behandlung schwerer Asthmaexazerbationen erlaubt.

Die Studie wurde in Frankreich und Deutschland durchgeführt.

#### Studie HZA 201378

Die Studie 201378 ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, dreiarmlige, doppelblinde, doppel-dummy Phase 3-Studie bei erwachsenen und jugendlichen Patientinnen und Patienten (N=1522) mit persistierendem Asthma, die bereits ausreichend

mit ICS und LABA zweimal täglich eingestellt sind. Die Studie untersucht die 24-wöchige Behandlung mit FF/VI 100/25 µg einmal täglich im Vergleich FP/ SALM 250/50 µg zweimal täglich und FP 250 µg zweimal täglich.

Ziel der Studie war der Nachweis der Nichtunterlegenheit von FF/VI gegenüber FP/SALM basierend auf dem primären Endpunkt Veränderung zu Baseline im Abend-FEV1 zu Woche 24. Weitere Endpunkte der Studie waren unter anderem schwere Exazerbationen, Asthma-Symptomatik anhand des ACT, Lebensqualität anhand des AQLQ und unerwünschte Ereignisse. Therapieanpassungen waren laut Studienprotokoll nicht erlaubt. Als Notfallmedikation konnten die Patientinnen / Patienten das für die Studie zur Verfügung gestellte Albuterol/Salbutamol einsetzen.

Die Studie wurde in Russland, USA, Argentinien, Deutschland, Mexiko, Rumänien, Tschechische Republik, Chile, Spanien, Niederlande, Brasilien und Korea durchgeführt.

Von den drei Studienarmen sind ausschließlich FF/VI (n=507) und FP/SALM (n=508) für die Bewertung relevant. Im dritten Studienarm wurde die ICS-Monotherapie untersucht; der Vergleich von FF/VI mit der ICS-Monotherapie ist für die vorliegende Fragestellung nicht relevant.

### Studie HZA 113091

Bei der HZA113091 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, doppel-dummy Phase 3-Studie (N=806) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von FF/VI 100/25 µg einmal täglich gegenüber FP/ SALM 250/50 µg zweimal täglich über 24 Wochen. Die Studienpopulation bestand aus Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahren mit persistierendem Bronchialasthma und unzureichender Lungenfunktion unter Therapie mit mittleren ICS-Dosen (als ICS-Mono- oder Kombinationstherapie).

Ziel der Studie war der Nachweis der Überlegenheit von FF/VI gegenüber FP/SALM basierend auf FEV1 nach 24 Wochen. Therapieanpassungen waren nicht vorgesehen. Als Notfallmedikation wurde den Patientinnen und Patienten Salbutamol/Albuterol zur Verfügung gestellt. Die Studie wurde in den USA, Argentinien, Chile, Niederlande, Philippinen und Südkorea durchgeführt.

In der Nutzenbewertung durch den G-BA werden als patientenrelevante Endpunkte Todesfälle jeglicher Ursache, in der Kategorie Morbidität schwere Asthma-Exazerbationen, der Asthma-Control-Test (ACT) und EQ-5D-VAS sowie zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der AQLQ herangezogen. Beim AQLQ gelangt der G-BA nach Auswertung des Stellungnahmeverfahrens in Anbetracht der methodischen Diskussion über die Bemessung der klinischen Relevanz anhand einer Responderschwelle von 0,5 zu dem Ergebnis, die Responderschwelle von 0,5 unter Berücksichtigung ihrer Etablierung und im vorliegenden Fall auch Präspezifizierung trotz aller dargelegten methodischen Einschränkungen in der Ergebnisbewertung zu diskutieren.

Sicherheitsendpunkte waren (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen, (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, Pneumonie und Hospitalisierungen. Abweichend von der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers wird der Endpunkt Notfallmedikation als nicht bewertungsrelevant eingestuft. Der Nachweis der Validität des Endpunktes Notfallmedikation in der vorliegenden Operationalisierung als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt (z.B. Atemnot, Engegefühl) liegt nicht vor.

Für den Endpunkt Todesfälle jeglicher Ursache und den wichtigen Outcome-Parametern wie schweren Asthmaexazerbationen und Hospitalisierungen zeigten sich in keiner der vorgelegten Studien Unterschiede für einen therapierelevant höheren Nutzen von FF/VI.

Für die anderen in der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Endpunkte haben unverblindete, also offene Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotential und sind in ihrer Aussagekraft für die Bewertung einer therapeutischen Verbesserung in dieser Fragestellung stark eingeschränkt.

Hinsichtlich des Vergleiches der Wirkstoffkombination FF/VI gegenüber anderen ICS/LABA-Kombinationen aus der betreffenden Festbetragsgruppe konnten in den verblindeten Studien HZA 201378 und HZA 113091 sowie der offenen FREGATE hinsichtlich Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen keine relevanten Unterschiede nachgewiesen werden.

Ausschließlich die Daten der offenen Studie SLS Asthma zeigen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von FF/VI im Morbiditätspunkt Asthma-Symptomatik anhand des ACT:

*Tabelle 1: ACT-Responderanalysen zu Woche 52; ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA der SLS-Asthma*

Population/Subgruppe Responderkriterium	Anteil der Patienten, n (%)		Relatives Risiko <sup>1)</sup> (95% KI), p-Wert
	FF/VI	Kontrolle	
<b>Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA - Gesamt</b>			
Anzahl an Patienten	1359	1357	
ACT-Verbesserung um $\geq 3$ Punkte	608 (45)	473 (35)	0,78 (0,71; 0,86); p<0,001
ACT-Score $\geq 20$ Punkte	661 (49)	491 (36)	0,74 (0,68; 0,81); p<0,001
ACT-Verbesserung um $\geq 3$ Punkte oder Score $\geq 20$ Punkte	818 (60)	684 (50)	0,84 (0,78; 0,90); p<0,001
<b>Teilpopulation: Patienten mit ICS-Monotherapie als Erhaltungstherapie vor Studienbeginn</b>			
Anzahl an Patienten	143	156	
ACT-Verbesserung um $\geq 3$ Punkte	79 (55)	85 (54)	0,99 (0,80; 1,21); p=0,988
ACT-Score $\geq 20$ Punkte	60 (42)	59 (38)	0,90 (0,68; 1,19); p=0,541
ACT-Verbesserung um $\geq 3$ Punkte oder Score $\geq 20$ Punkte	82 (57)	93 (60)	1,04 (0,86; 1,26); p=0,779

<sup>1)</sup> Nicht adjustiertes inverses Relatives Risiko, p-Wert basierend auf Pearsons Chi-Quadrat-Test mit Yates Korrektur.

In der für die übliche Behandlungssituation repräsentativen und relevanten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ICS-Monotherapie als Erhaltungstherapie vor Studienbeginn ergab sich beim ACT kein signifikanter Unterschied.

Basierend auf dem EQ-5D-VAS ergab sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesundheitszustand, der Effekt liegt jedoch unterhalb der klinischen Relevanzschwelle von 0,2 (gemessen anhand Hedges'g)<sup>1)</sup>. Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten führen zu keinem anderen Ergebnis.

Darüber hinaus zeigen sich in der SLS Asthma statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile beim Endpunkt Lebensqualität anhand des AQLQ. In den Responderanalysen unter Zugrundlegung einer MID von 0,5 zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von FF/VI. In Anbetracht der methodischen Diskussionen wird vorausgesetzt, dass die Relevanzschwelle als derzeit etabliertes Maß zugrunde zu legen ist.

<sup>1)</sup> Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates

Die Differenz zwischen den Responderraten im FF/VI- und Vergleichsarm betrug jedoch nur 10 % (50 versus 40 %).

In der für die übliche Behandlungssituation repräsentativen und relevanten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ICS-Monotherapie als Erhaltungstherapie vor Studienbeginn zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Stellungnahmeverfahren für die bewertungsrelevante Subpopulation der Studie SLS-Asthma Daten zum Vergleich der Mittelwertsdifferenzen in der Veränderung im AQLQ(S) zwischen den Gruppen nachgereicht.

Von 90 % der Patientinnen und Patienten mit einer Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA lagen Angaben zum AQLQ(S) nach 52 Wochen vor. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt in der Veränderung im Gesamtscore und den Domänen des AQLQ(S) zugunsten FF/VI. Basierend auf Hedges´g wird die Größe des Effektes im Gesamtscore als klinisch relevant bewertet (Hedges´g 0,29 [95% KI 0,21; 0,37]). Für die einzelnen Domänen liegen die Effekte gemessen am Konfidenzintervall des Hedges´g allerdings nicht oberhalb der Relevanzgrenze von 0,2.

Beim Vergleich der Mittelwertsdifferenzen liegt die Größe des Effektschätzers im Gesamtwert bei nur 0,29, was allgemein einem kleinen Effekt entspricht<sup>1</sup>.

Unabhängig davon wird das Verzerrungspotential bei den AQLQ-Ergebnissen aufgrund des offenen, unverblindeten Studiendesigns als hoch bewertet.

*Tabelle 2: Veränderung im AQLQ(S) nach 52 Wochen – ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA der SLS Asthma*

AQLQ(S)	FF/VI (N=1359)	Kontrolle (N=1357)	MWD <sup>1</sup> [95%-KI]; p-Wert Hedges´g [95%-KI]
Rücklauf der Fragebögen zu Woche 52, n (%)	1226 (90)	1234 (91)	
<b>Gesamtwert</b>			
Baseline MW (SD)	4,86 (1,22)	4,85 (1,24)	
Veränderung zu Baseline LS Mean (SE)	0,72 (0,03)	0,43 (0,03)	0,29 [0,22; 0,37]; < 0,001 0,29 [0,21; 0,37]
<b>Domäne Einfluss von Umweltreizen</b>			
Baseline MW (SD)	4,63 (1,47)	4,62 (1,44)	
Mittlere Veränderung zu Baseline LS Mean (SE)	0,81 (0,03)	0,50 (0,03)	0,30 [0,21; 0,39]; < 0,001 0,26 [0,18; 0,34]
<b>Domäne Asthmasymptomatik</b>			
Baseline MW (SD)	4,72 (1,29)	4,67 (1,34)	
Mittlere Veränderung zu Baseline LS Mean (SE)	0,79 (0,03)	0,47 (0,03)	0,31 [0,23; 0,40]; < 0,001 0,27 [0,20; 0,35]
<b>Domäne Einschränkung der Aktivität</b>			
Baseline MW (SD)	5,17 (1,25)	5,17 (1,27)	
Mittlere Veränderung zu Baseline LS Mean (SE)	0,60 (0,03)	0,35 (0,03)	0,25 [0,17; 0,33]; < 0,001 0,25 [0,17; 0,33]
<b>Domäne Gefühle des Patienten</b>			
Baseline MW (SD)	4,73 (1,54)	4,76 (1,56)	

AQLQ(S)	FF/VI (N=1359)	Kontrolle (N=1357)	MWD <sup>1)</sup> [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]
Mittlere Veränderung zu Baseline LS Mean (SE)	0,84 (0,04)	0,51 (0,04)	0,33 [0,23; 0,43]; < 0,001 0,26 [0,18; 0,34]

<sup>1)</sup> LS Mean Difference basierend auf einem ANCOVA-Modell mit den Kovariablen randomisierte Behandlung, Baseline-ACT-Gesamtscore, Geschlecht, Alter und Baseline-AQLQ.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of Covariance; AQLQ(S): Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire; FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwert-differenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

**Tabelle 3: Responderanalyse: AQLQ(S)-Verbesserung um 0,5 Punkte zu Woche 52; ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA der SLS Asthma**

Population/Subgruppe	FF/VI	Kontrolle	Relatives Risiko <sup>1)</sup> (95% KI) p-Wert
Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA - Gesamt			
Anzahl an Patienten	1359	1357	
Anteil der Responder, n (%) <sup>2)</sup>	682 (50)	542 (40)	0,80 (0,73; 0,87), p<0,001
Teilpopulation: Patienten mit ICS-Monotherapie als Erhaltungstherapie vor Studienbeginn			
Anzahl an Patienten	143	156	
Anteil der Responder, n (%) <sup>2)</sup>	81 (57)	89 (57)	1,01 (0,83; 1,23), p= 0,964

<sup>1)</sup> Nicht adjustiertes inverses Relatives Risiko; p-Wert basiert auf dem Pearsons Chi-Quadrat-Test mit Yates Korrektur.

<sup>2)</sup> Patienten mit fehlenden Daten wurden als Non-Responder gewertet

Beim Endpunkt Lebensqualität zeigte auch die Studie HZA 113091 statistisch signifikante Unterschiede in den Responderanalysen. Die Differenz zwischen den Responderaten im FF/VI- und Vergleichsarm betrug jedoch für den AQLQ unter Zugrundelegung einer MID von 0,5 nur 7 % (39 versus 32 %).

Tabelle 4: AQLQ(12+)-Responseranalyse nach 24 Wochen, HZA 113091, ITT-Population

AQLQ(12+) Gesamtscore	FF/VI N=403	Kontrolle N=403	Relatives Risiko (95% KI) p-Wert <sup>1)</sup>
Rücklauf zu Woche 24	342 (85)	335 (83)	
Baselinewert, MW (SD)	5,4 (1,1)	5,4 (1,1)	
Verbesserung um $\geq 0,5$ Punkte, n (%) <sup>2)</sup>	157 (39)	128 (32)	0,82 (0,68; 0,98), p=0,039

<sup>1)</sup> p-Wert basierend auf Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Yates Kontinuitätskorrektur

<sup>2)</sup> Patienten mit fehlenden Daten wurden als Non-Responder gewertet

Abkürzungen: AQLQ(12+): Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire (ab 12 Jahre); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall

Keine relevanten Unterschiede zeigten sich hingegen in den Mittelwertsdifferenzen in der Veränderung im AQLQ (vgl. Amendment Abschnitt 4.2.2).

Hinsichtlich der Aussagesicherheit der Ergebnisse der SLS Asthma ist festzustellen, dass diese durch das offene Studiendesign stark eingeschränkt wird. Die unverblindete Behandlung und unverblindete Endpunkterhebung führt bei nahezu allen Endpunkten zu einem hohen Verzerrungspotential. Die in der Studie bei den Endpunkten Asthma-Symptomatik anhand des ACT sowie Lebensqualität anhand des AQLQ gezeigten Vorteile für FF/VI sind daher vor dem Hintergrund, dass die Endpunkte auf Basis von Einschätzungen durch die Patientinnen und Patienten subjektive Komponenten beinhalten, im besonderen Maße hinsichtlich ihrer Aussagekraft kritisch zu bewerten. In keiner der anderen Studien zeigten sich Vorteile in der Asthma-Symptomatik anhand des ACT oder in der Lebensqualität im Vergleich der Mittelwertsdifferenzen in der Veränderung im AQLQ.

Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass in die SLS Asthma nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die symptomatisch waren. Einbezogen waren sowohl Patientinnen / Patienten mit kontrolliertem als auch mit nicht ausreichend kontrolliertem Asthma. 25% der Patientinnen / Patienten hatten basierend auf dem ACT von  $\geq 20$  eine ausreichende Asthmakontrolle zu Baseline.

Vor dem Hintergrund der Anwendungsgebietserweiterung von Relvar Ellipta, welche sich auf Patientinnen und Patienten bezieht, die mit inhalativen Kortikosteroiden sowie langwirksamen Beta2-Agonisten bereits ausreichend eingestellt sind, deckt sich die Studienpopulation insofern nur zum Teil mit diesem Anwendungsgebiet. Die Teilpopulation der Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA, die vor Studienbeginn nur mit einer ICS-Monotherapie behandelt wurde, dann eine Therapieeskalation erhalten hat und somit dem ersten Teil des Anwendungsgebietes von Relvar Ellipta entspricht, betrug nur etwa 11 %. In dieser Teilpopulation zeigten sich beim ACT keine Unterschiede.

Soweit im Stellungnahmeverfahren eingebracht wurde, dass die einmal tägliche Gabe von FF/VI einen therapeutischen Vorteil darstelle, so wurde im Rahmen der mündlichen Anhörung von den Stellungnehmern auch ausgeführt, dass es sich um eine individuelle Therapieentscheidung handele und Arzneimittel zur zweimal täglichen Gabe ebenfalls einen festen Stellenwert in der Asthma-Behandlung hätten. Es ergibt sich auch insoweit kein Alleinstellungsmerkmal für FF/VI.

Zusammenfassend wurden bei den wichtigen Morbiditätsendpunkten Exazerbationen und Hospitalisierung keine Vorteile nachgewiesen. Für den Endpunkt Asthma-Symptomatik wurde anhand des ACT in ausschließlich einer der vier Studien, welche zusätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung aufweist, ein statistisch signifikanter Vorteil nachgewiesen. Beim Endpunkt Lebensqualität (AQLQ) weisen die Ergebnisse unabhängig von der klinischen Relevanz kein therapeutisch bedeutsames Ausmaß auf. Das hohe Verzerrungspotenzial der SLS Asthma ist auch bei diesem Endpunkt zu berücksichtigen. Vorteile in den Mittelwertsdifferenzen über der klinischen Relevanzschwelle zeigten sich ausschließlich in der SLS Asthma. Qualitativ kann anhand des vorgelegten Studienmaterials nicht abgeleitet werden, dass die Vorteile ein

therapeutisch relevantes Ausmaß beispielsweise bei der Abschwächung schwerwiegender Symptome zeigen.

In der Gesamtbetrachtung aller Studienergebnisse liegt gemäß § 35 Abs. 1b SGB V keine therapeutische Verbesserung vor, da nicht belegt wurde, dass die Kombination FF/VI einen therapierelevanten höheren Nutzen als andere Arzneimittel dieser Wirkstoffgruppe hat und deshalb als zweckmäßige Therapie regelmäßig oder auch für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe vorzuziehen ist.

Die Schlussfolgerung, dass alle anderen Wirkstoffe der Festbetragsgruppe im Vergleich zu FF/VI generell oder bezogen auf bestimmte Patientenpopulationen als unzweckmäßig einzustufen sind, kann aus dem vorliegenden Studienmaterial nicht gezogen werden.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Datum vom 24. Juli 2017 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. September 2017 über die Fragestellungen aus der Beratungsanforderung beraten. Das Beratungsgespräch fand am 15. September 2017 statt.

Mit Schreiben vom 21. November 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gestellt, dem der G-BA mit Beschluss vom 18. Januar 2018 stattgegeben hat.

Am 14. Februar 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 4 VerFO fristgerecht ein Dossier zur erneuten Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Fluticasonfuroat / Vilanterol beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt. Zur Vorbereitung der Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Mai 2018 über die Nutzenbewertung beraten. Die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 VerFO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen. Der Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wurde am 15. Mai 2018 auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 25. Juni 2018 statt.

Vom G-BA wurde eine ergänzende Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten durchgeführt und ein Amendment zur Studienbewertung erstellt.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. Juli 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. August 2018 die Nicht-Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

**Zeitlicher Beratungsverlauf:**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
AG § 35a	17. April 2018	Beratung über die Nutzenbewertung
AG § 35a	2. Mai 2018	Beratung über die Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Mai 2018	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Nicht-Änderung der AM-RL in den Anlagen IX und XII
AG § 35a	19. Juni 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juni 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung der Geschäftsstelle mit der ergänzenden Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	4. Juli 2018 17. Juli 2018	Beratung über die Nutzenbewertung und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juli 2018	abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. August 2018	Beschlussfassung

Berlin, den 2. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken