



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat

Vom 4. Februar 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	13
4.	Verfahrensablauf	13
5.	Beschluss	15
6.	Anhang.....	22
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	22
B.	Bewertungsverfahren	27
1.	Bewertungsgrundlagen.....	27
2.	Bewertungsentscheidung	27
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	27
2.2	Nutzenbewertung	27
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	27
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	27
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27
2.2.4	Therapiekosten.....	27
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	28
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	29
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	32
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	34
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	34
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	36
5.1	Stellungnahme Novartis Pharma GmbH.....	36
5.2	Stellungnahme Chiesi GmbH	61

5.3	Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	65
5.4	Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	75
5.5	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)	80
5.6	Stellungnahme Priv.-Doz. Dr. med. Christian Geßner, Pneumologisch/onkologisch/internistisches Studienzentrum, POIS Leipzig GbR	85
5.7	Stellungnahme Prof. Dr. Marek Lommatzsch, Universitätsmedizin Rostock	92
D.	Anlagen	100
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	100
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	118

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat ist der 15. August 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 5. August 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. November 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu

im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat (Enerzair Breezhaler) gemäß Fachinformation

Enerzair Breezhaler ist angezeigt als Erhaltungstherapie für die Behandlung von Asthma bei erwachsenen Patienten, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 04.02.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

hochdosiertes ICS und LABA und LAMA

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Grundsätzlich zugelassen zur Behandlung des Asthmas sind Wirkstoffe verschiedener Wirkstoffklassen:

- Selektive Beta-2-Sympathomimetika: Salbutamol, Fenoterol, Reproterol, Salmeterol, Formoterol, Terbutalin, Salbutamol, Bambuterol und Clenbuterol
- Inhalative Anticholinergika: Tiotropiumbromid
- Inhalative Corticosteroide: Beclometason, Budesonid, Ciclesonid, Fluticason und Mometason
- Orale Corticosteroide: z. B.: Prednisolon und Prednison
- Kombinationspräparate: Beclometason / Formoterol, Budesonid / Formoterol, Formoterol / Fluticason, Salmeterol / Fluticason, Vilanterol / Fluticason, Ipratropiumbromid / Fenoterol, Clenbuterol/ Ambroxol
- Weitere: Theophyllin, Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab, Dupilumab

zu 2. Für die Behandlung eines nicht ausreichend kontrollierten Asthmas kommen keine nicht-medikamentösen Maßnahmen als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) vor:

- Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Dupilumab (Beschluss vom 20. März 2020)
- Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Mepolizumab (Beschluss vom 22. März 2019)
- Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Benralizumab (Beschluss vom 02. August 2018)
- Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Reslizumab – Aufhebung der Befristung der Geltungsdauer (Beschluss vom 06. Dezember 2018)
- Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Mepolizumab – Aufhebung der Befristung der Geltungsdauer (Beschluss vom 06. Dezember 2018)
- Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Reslizumab (Beschluss vom 06. Juli 2017)
- Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Mepolizumab (Beschluss vom 21. Juli 2016)
- Anlage IV: Therapiehinweis zu Omalizumab (Beschluss vom 17. Dezember 2015).
- Anlage XII / Anlage IX: Festbetragsgruppenbildung Fluticasonfuroat/Vilanterol

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Das medikamentöse Stufenschema für Erwachsene der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma (NVL Asthma, 4. Auflage, 2020, Version 1) ist zu berücksichtigen. Der Wortlaut des geplanten Anwendungsgebietes beschränkt das Anwendungsgebiet nicht auf eine bestimmte Stufe der NVL Asthma. Ausgehend vom Wirkstoffcharakter der Kombination Mometasonfuorat, Indacaterolacetat und Glycopyrroniumbromid bestimmt der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie jedoch für die Patienten, für die eine Therapie in Stufe 4 der NVL Asthma 2020 infrage kommt. Entsprechend wird vorausgesetzt, dass die Patienten im Anwendungsgebiet als Vortherapie eine Zweifachkombination (aus hochdosiertem ICS und LABA) erhielten und damit nicht ausreichend kontrolliert sind. Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass die Patienten noch nicht für die Gabe von Antikörpern infrage kommen. Laut Leitlinie ist in der Stufe 4 für Erwachsene mit Asthma, die mit einer Zweifachkombination aus hochdosiertem ICS und LABA nicht ausreichend therapiert sind, die zusätzliche Therapie mit einem langwirkenden inhalativen Anticholinergikum (LAMA) angezeigt.

Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht bei unkontrolliertem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Montelukast ist nur zugelassen als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden. Theophyllin ist aufgrund seiner geringen therapeutischen Breite nicht Mittel der ersten Wahl in der Asthmatherapie und wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuorat wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuorat (Ind/Glyc/Mom) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie ARGON vor.

In der Studie ARGON wird die Wirkstoffkombination Ind/Glyc/Mom in 2 unterschiedlichen Dosierungen (150/50/80 µg oder 150/50/160 µg) mit Salmeterol/Fluticason (Sal/Flu) + Tiotropium (Tio) verglichen. Die Behandlungsdauer betrug insgesamt 24 Wochen. Die Patienten sowie das Studienpersonal waren nur gegenüber der Dosierung der

Interventionsarme verblindet. Von den beiden Interventionsarmen entspricht der Ind/Glyc/Mom-Arm in der Dosierung 150/50/160 µg der Zulassung. Der Studienarm mit Ind/Glyc/Mom in der Dosierung von 150/50/80 µg wird daher für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

In die Studie wurden 1426 erwachsene 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 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. Weitere Einschlusskriterien waren das Auftreten einer schweren Asthmaexazerbation innerhalb der letzten 12 Monate vor Studieneinschluss, eine Einsekundenkapazität (FEV₁) von $< 85\%$ des Sollwerts und ein Anstieg der FEV₁ von $\geq 12\%$ im Reversibilitätstest. Eine Anpassung der asthmabezogenen Begleittherapie war im Studienverlauf möglich. Primärer Endpunkt der Studie ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über den standardisierten *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ-S).

Die Studie wurde an 166 Studienzentren weltweit im Zeitraum Februar 2018 bis Juli 2019 durchgeführt.

Da die Gabe von Ind/Glyc/Mom gemäß Fachinformation nur für Patienten zugelassen ist, die zuvor mit einem hoch dosierten ICS und einem LABA behandelt wurden, wird für die vorliegende Nutzenbewertung nur die entsprechend vorbehandelte Patientenpopulation der Studie ARGON berücksichtigt. Dies entspricht insgesamt 474 Patienten (242 Patienten im Interventionsarm und 232 Patienten im Vergleichsarm).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Schwere Asthmaexazerbationen

Eine schwere Asthmaexazerbation war in der Studie ARGON definiert als eine Asthmaexazerbation, 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 machte. Die Auswertung erfolgte als mittlere jährliche Rate und als Anzahl der Patienten mit Ereignis.

Da davon ausgegangen wird, dass die Auswertung der schweren Asthmaexazerbationen als mittlere jährliche Rate relevanter ist als die Anzahl der Patienten mit dem Ereignis einer schweren Asthmaexazerbation, wird letztere im Beschluss nur ergänzend dargestellt.

Für den Endpunkt schwere Asthmaexazerbationen zeigt sich in beiden Auswertungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Asthmasymptomatik

In der Studie ARGON wurde die Asthmasymptomatik mittels des *Asthma Control Questionnaire* (ACQ-7) und über ein elektronisches Patiententagebuch erhoben. Die Auswertung des ACQ erfolgte als ACQ-5, der insgesamt 5 Fragen zur Asthmasymptomatik der letzten 7 Tage umfasst und 2 Fragen („Nutzung der Bedarfsmedikation“ und „Einschränkung der Lungenfunktion (FEV₁)“) des ACQ-7 nicht enthält. Das Patiententagebuch umfasst 7 Fragen zur Symptomatik, von denen die 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.

Beide Instrumente sind geeignet für die Erhebung der Asthmasymptomatik:

Die Fragen des Patiententagebuchs wurden über unterschiedliche Operationalisierungen als tägliches Ansprechen oder als Veränderung seit Studienbeginn ausgewertet, wobei jedoch die jeweiligen konkreten Operationalisierungen und die Frage, ob die jeweilige Auswertung präspezifiziert war, unklar blieb. Die fehlenden Informationen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Zuge des Stellungnahmeverfahrens nachgereicht; es zeigten sich jedoch bei den präspezifizierten Auswertungen keine signifikanten Unterschiede.

Für die Asthmasymptomatik, erhoben mittels ACQ-5, zeigt sich auf Basis der Ergebnisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ARGON mittels der Fragebögen *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ-S) und *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) erfasst. Der pharmazeutische Unternehmer legt für beide Endpunkte Responderanalysen für den Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,5 (AQLQ-S) bzw. 4 Punkten (SGRQ) vor.

Die beiden Responsekriterien entsprechen nicht dem aktuellen methodischem Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0 veröffentlicht am 05.11.2020¹), welches unter Berücksichtigung eines derzeit fehlenden Standards zur Qualitätsbewertung von Studien zur klinischen Relevanz (MID) und zur Aussagekraft ermittelter MIDs ein Responsekriterium von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments (bei *post hoc* durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig erachtet, um eine für die Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Im Dossier liegen keine Auswertungen für dieses Responsekriterium vor.

Unabhängig von der Fragestellung, welches Responsekriterium für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann, zeigt sich in der Auswertung der Responderanalysen für den Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,5 (AQLQ-S) bzw. 4 Punkten (SGRQ) kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der relevanten Teilpopulation.

Der pharmazeutische Unternehmer wendet für die Auswertung der beiden Responderanalysen eine Anhebungsregel an, bei der der Behandlungseffekt in der relevanten Teilpopulation zum erhöhten Signifikanzniveau von 15 % getestet werden kann, sofern unter anderem ein statistisch signifikanter Unterschied zum Niveau von 5 % in der Gesamtpopulation der Studie vorliegt.

Dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers wird jedoch unabhängig davon, ob die Voraussetzungen für die Anwendung der Anhebungsregel grundsätzlich als erfüllt angesehen werden können, nicht gefolgt. Für die Nutzenbewertung wird ausschließlich die zulassungskonforme Teilpopulation der Studie ARGON berücksichtigt. Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie, die auch die Daten der nicht zulassungskonformen Teilpopulation umfassen, werden nicht berücksichtigt. Für die Nutzenbewertung wird daher für den AQLQ-S und SGRQ die Auswertung der mittleren Veränderung gegenüber dem Studienbeginn herangezogen.

Zusammenfassend zeigt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der mittleren Veränderung gegenüber Studienbeginn für den AQLQ-S und SGRQ jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

Sowohl für den Endpunkt SUEs als auch den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden keine spezifischen UE ausgewählt.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind, liegen Ergebnisse aus der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie ARGON zur Mortalität, zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu der Behandlung mit Salmeterol/Fluticason und Tiotropium vor.

Es zeigen sich in keiner Endpunktkategorie signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Zusatznutzen für die Wirkstoffkombination Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat für erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind, ist gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Salmeterol/ Fluticason und Tiotropium folglich nicht belegt.

2.1 4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Enerzair Breezhaler mit der Wirkstoffkombination Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat. Die Wirkstoffkombination ist zugelassen zur Behandlung von Asthma bei erwachsenen Patienten, die mit einer Kombination aus einem LABA und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie aus hochdosiertem ICS und LABA und LAMA vom G-BA bestimmt. Der Nutzenbewertung liegt die randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie ARGON zugrunde, in der die Wirkstoffkombination Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat in 2 unterschiedlichen Dosierungen (150/50/80 µg oder 150/50/160 µg) mit Salmeterol/Fluticason und Tiotropium verglichen wurde. Eine Verblindung erfolgte nur gegenüber der Dosierung der Interventionsarme. Für die Nutzenbewertung wird nur der zulassungskonforme Interventionsarm (Dosierung 150/50/160 µg) und nur die zulassungskonforme Teilpopulation (Patienten, die zuvor mit einem hoch dosierten inhalativen Kortikosteroid und einem LABA behandelt wurden) berücksichtigt.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse in keiner Endpunktkategorie signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Zusatznutzen für die Wirkstoffkombination Indacaterolacetat/ Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat für erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind, ist gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Salmeterol/ Fluticason und Tiotropium folglich nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde, die jedoch stellenweise mit Unsicherheiten behaftet sind. Die Aufgreifkriterien für die Identifikation von Patienten mit einer LABA-Therapie und einer hoch dosierten ICS-Therapie sind zum Teil nicht validiert bzw. nicht differenziert. Die Kriterien zur Identifikation von Patienten mit unzureichend kontrolliertem Asthma mit mindestens 1 Exazerbation im Vorjahr 2017 können aufgrund des Einschusses von Patienten, die eine Biologika-Therapie erhalten, zu einer Überschätzung und aufgrund des Ausschlusses von Patienten, die auch im Jahr 2016 eine OCS-Verordnung erhalten haben, zu einer Unterschätzung führen.

Anhand der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers kann nicht beurteilt werden, ob die genannten Unsicherheiten in den Aufgreifkriterien bzw. im Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers eine relevante Anzahl an Patienten betreffen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Enerzair Breezhaler (Wirkstoffkombination: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Januar 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/enerzair-breezhaler-epar-product-information_de.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2021).

Bei der Herleitung der Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde bei den inhalativen Corticosteroiden (ICS), langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) sowie ICS + LABA Fixkombinationen der jeweilig kostengünstigste Vertreter dargestellt.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosierte)				
Budesonid	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)				
Formoterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
ICS/LABA Fixkombinationen (hochdosierte)				
Fluticason/Salmeterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)				
Tiotropium	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Indacaterol-acetat / Glycopyrronium bromid / Mometason-furoat	114 µg/ 46 µg/ 136 µg	114 µg/ 46 µg/ 136 µg	1 x 114 µg/ 46 µg/136 µg	365	365 x 114 µg/ 46 µg/ 136 µg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosierte)					
Budesonid	400 µg	800 µg	2 x 400 µg	365	730 x 400 µg
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)					
Formoterol	12 µg	24 µg	2 x 12 µg	730	730 x 12 µg
ICS/LABA Fixkombinationen (hochdosierte)					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Fluticason/ Salmeterol	500 µg / 50 µg	1.000 µg/ 100 µg	2 x 500 µg/ 50 µg	365	730 x 500 µg / 50 µg
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)					
Tiotropium	5 µg	5 µg	2 x 2,5 µg	365	730 x 2,5 µg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Für die langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA), inhalativen Corticosteroide (ICS), und ICS/LABA Fixkombinationen wurde der jeweilige Festbetrag zugrunde gelegt.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid / Mometasonfuroat	90 ED	296,66 €	1,77 €	15,81 €	279,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Budesonid 400 µg ²	300 ED	63,59 €	1,77 €	4,16 €	57,66 €
Formoterol 12 µg ²	180 ED	83,73 €	1,77 €	5,75 €	76,21 €
Fluticason/ Salmeterol 500 µg/ 50 µg ²	180 ED	133,65 €	1,77 €	9,70 €	122,18 €
Tiotropium 2,5 µg	180 ED	197,59 €	1,77 €	10,33 €	185,49 €
Abkürzungen: ED = Einzeldosen					

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2021

² Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Februar 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 5. August 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 7. August 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. November 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. November 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Dezember 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 21. Dezember 2020 statt.

Mit Schreiben vom 22. Dezember 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 21. Januar 2021 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung 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.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. Januar 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Februar 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. September 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. Dezember 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. Dezember 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	7. Januar 2021 20. Januar 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Februar 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 4. Februar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Februar 2021 beschlossen, die Arzneimittel- Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 4. Februar 2021 (BAnz AT 02.03.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat wie folgt ergänzt:

Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat

Beschluss vom: 4. Februar 2021
In Kraft getreten am: 4. Februar 2021
BANz AT 15.03.2021 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 3. Juli 2020):

Energair Breezhaler ist angezeigt als Erhaltungstherapie für die Behandlung von Asthma bei erwachsenen Patienten, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 04.02.2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

hochdosiertes ICS und LABA und LAMA

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat gegenüber Salmeterol/Fluticason + Tiotropium

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:³

Erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede

³ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-69) und dem Addendum (A20-125) sofern nicht anders indiziert.

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie ARGON⁴: Indacaterol/Glycopyrronium/Mometason vs. Salmeterol/Fluticason + Tiotropium

Mortalität

Endpunkt	Ind/Glyc/Mom		Sal/Flu + Tio		Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Mortalität					
	242	0 (0)	232	1 (0,4)	0,32 [0,01; 7,81]; 0,484

Morbidität

Endpunkt	Ind/Glyc/Mom		Sal/Flu + Tio		Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio
	N	mittlere jährliche Rate [95 %-KI] ^c	N	mittlere jährliche Rate [95 %-KI] ^c	Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert ^c
schwere Asthmaexazerbationen ^a					

⁴ Relevante Teilpopulation aus der Studie ARGON: Patienten, die zuvor mit einer Kombination aus einem LABA und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids behandelt wurden.

Endpunkt	Ind/Glyc/Mom			Sal/Flu + Tio			Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio
	242	0,49 [0,36; 0,68]		232	0,34 [0,23; 0,49]		1,46 [0,91; 2,35]; 0,121
	<i>N</i>	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>		<i>N</i>	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>		<i>RR</i> <i>[95 %-KI]</i> <i>p-Wert</i>
schwere Asthmaexazerbationen ^a (ergänzend dargestellt)							
	242	43 (17,8)		232	28 (12,1)		1,47 [0,95; 2,29]; 0,084 ^b
	<i>N</i>	<i>Werte Studienbeginn MW (SD)</i>	<i>Änderung zu Woche 24 MW^d (SE)</i>	<i>N</i>	<i>Werte Studienbeginn MW (SD)</i>	<i>Änderung zu Woche 24 MW^d (SE)</i>	<i>MD</i> <i>[95 %-KI];</i> <i>p-Wert^d</i>
Asthmasymptomatik							
ACQ-5 ^e	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
<p>a. Definition: 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.</p> <p>b. Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martín Andrés & Silva Mato, 1994).</p> <p>c. 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).</p> <p>d. MW und SE (Änderung zu Woche 24 pro Behandlungsgruppe) sowie MD und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM mit den Variablen Behandlung, Region, Visite und Wert zu Studienbeginn sowie den Interaktionen Wert zu Studienbeginn x Visite und Behandlung x Visite.</p> <p>e. 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>							

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Ind/Glyc/Mom			Sal/Flu + Tio			Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio
Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ-S)							
	<i>N</i>	<i>Werte Studienbeginn MW (SD)</i>	<i>Änderung zu Woche 24 MW^a (SE)</i>	<i>N</i>	<i>Werte Studienbeginn MW (SD)</i>	<i>Änderung zu Woche 24 MW^a (SE)</i>	<i>MD</i> <i>[95 %-KI];</i> <i>p-Wert^a</i>

Endpunkt	Ind/Glyc/Mom			Sal/Flu + Tio			Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änder- ung zu Woche 24 MW ^a (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änder- ung zu Woche 24 MW ^a (SE)	
AQLQ-S Gesamtscore ^b	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
	<i>N</i>	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>		<i>N</i>	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>		<i>RR [95 %-KI]; p-Wert</i>
AQLQ-S Responder (Zunahme um ≥ 0,5 Punkte)	231	163 (70,6)		215	140 (65,1)		1,11 [0,97; 1,27]; 0,113 ^c
St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)							
	<i>N</i>	<i>Werte Studien- beginn MW (SD)</i>	<i>Änder- ung zu Woche 24 MW^a (SE)</i>	<i>N</i>	<i>Werte Studien- beginn MW (SD)</i>	<i>Änder- ung zu Woche 24 MW^a (SE)</i>	<i>MD [95 %-KI]; p-Wert^a</i>
SGRQ Gesamtscore ^d	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
	<i>N</i>	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>		<i>N</i>	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>		<i>RR [95 %-KI]; p-Wert</i>
SGRQ Responder Abnahme um ≥ 4 Punkte	240	158 (65,8)		224	129 (57,6)		1,14 [0,99; 1,32]; 0,070
<p>a. MW und SE (Änderung zu Woche 24 pro Behandlungsgruppe) sowie MD und p-Wert (Gruppenvergleich); beim Instrument 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>b. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive statistisch signifikante Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Ind/Glyc/Mom.</p> <p>c. 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.</p> <p>d. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; negative statistisch signifikante Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Ind/Glyc/Mom.</p>							

Nebenwirkungen

Endpunkt	Ind/Glyc/Mom		Sal/Flu + Tio		Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)^a					
	242	126 (52,1)	232	107 (46,1)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^a					
	242	9 (3,7)	232	10 (4,3)	0,86 [0,36; 2,09]; 0,743
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	242	1 (0,4)	232	3 (1,3)	0,32 [0,03; 3,05]; 0,322
<p>a. ohne den PT „Asthma“.</p> <p>Abkürzungen: ACQ: Asthma Control Questionnaire; ANCOVA: Kovarianzanalyse; AQLQ-S: standardisierter Asthma Quality of Life Questionnaire; Flu: Fluticason; Glyc: Glycopyrroniumbromid; Ind: Indacaterolacetat; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; Mom: Mometasonfuroat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; Sal: Salmeterol; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Tio: Tiotropium; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind

ca. 100.000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Enerzair Breezhaler

(Wirkstoffkombination: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Januar 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/enerzair-breezhaler-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend

kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat	1.131,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>	
Budesonid	140,32 €
<i>langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>	
Formoterol	309,08 €
<i>ICS/LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>	
Fluticason/Salmeterol	495,52 €
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>	
Tiotropium	752,27 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. Februar 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat (Asthma)**

Vom 4. Februar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Februar 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 4. Februar 2021 (BANz AT 02.03.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat wie folgt ergänzt:

Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 3. Juli 2020):

Enerzair Breezhaler ist angezeigt als Erhaltungstherapie für die Behandlung von Asthma bei erwachsenen Patienten, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. Februar 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

hochdosiertes ICS und LABA und LAMA

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat gegenüber Salmeterol/Fluticason + Tiotropium

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-69) und dem Addendum (A20-125) sofern nicht anders indiziert.



Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie ARGON²: Indacaterol/Glycopyrronium/Mometason vs. Salmeterol/Fluticason + Tiotropium

Mortalität

Endpunkt	Ind/Glyc/Mom		Sal/Flu + Tio		Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Mortalität	242	0 (0)	232	1 (0,4)	0,32 [0,01; 7,81]; 0,484

Morbidität

Endpunkt	Ind/Glyc/Mom		Sal/Flu + Tio		Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio
	N	mittlere jährliche Rate [95 %-KI] ^c	N	mittlere jährliche Rate [95 %-KI] ^c	Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert ^d
schwere Asthmaexazerbationen ^a	242	0,49 [0,36; 0,68]	232	0,34 [0,23; 0,49]	1,46 [0,91; 2,35]; 0,121
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert

schwere Asthmaexazerbationen^a (ergänzend dargestellt)

	242	43 (17,8)		232	28 (12,1)		1,47 [0,95; 2,29]; 0,084 ^b
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^d (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^d (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^d

Asthmasymptomatik

ACQ-5 ^e	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
--------------------	-----	----------------	-----------------	-----	----------------	-----------------	----------------------------------

a Definition: 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 Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martin Andrés & Silva Mato, 1994).

c 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-Variablen log (Exposition).

d MW und SE (Änderung zu Woche 24 pro Behandlungsgruppe) sowie MD und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM mit den Variablen Behandlung, Region, Visite und Wert zu Studienbeginn sowie den Interaktionen Wert zu Studienbeginn x Visite und Behandlung x Visite.

e 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.

² Relevante Teilpopulation aus der Studie ARGON: Patienten, die zuvor mit einer Kombination aus einem LABA und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids behandelt wurden.



Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Ind/Glyc/Mom			Sal/Flu + Tio			Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio
Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ-S)							
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^a (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^a (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
AQLQ-S Gesamtscore ^b	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
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95 %-KI] p-Wert
AQLQ-S Responder (Zunahme um ≥ 0,5 Punkte)	231	163 (70,6)		215	140 (65,1)		1,11 [0,97; 1,27]; 0,113 ^c
St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)							
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^a (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^a (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
SGRQ Gesamtscore ^d	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
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95 %-KI] p-Wert
SGRQ Responder Abnahme um ≥ 4 Punkte	240	158 (65,8)		224	129 (57,6)		1,14 [0,99; 1,32]; 0,070

a MW und SE (Änderung zu Woche 24 pro Behandlungsgruppe) sowie MD und p-Wert (Gruppenvergleich); beim Instrument 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.

b Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive statistisch signifikante Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Ind/Glyc/Mom.

c 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.

d Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; negative statistisch signifikante Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Ind/Glyc/Mom.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Ind/Glyc/Mom			Sal/Flu + Tio			Ind/Glyc/Mom vs. Sal/Flu + Tio
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)^a							
	242	126 (52,1)		232	107 (46,1)		-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^a							
	242	9 (3,7)		232	10 (4,3)		0,86 [0,36; 2,09]; 0,743
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen							
	242	1 (0,4)		232	3 (1,3)		0,32 [0,03; 3,05]; 0,322



a ohne den PT „Asthma“.

Abkürzungen:

ACQ: Asthma Control Questionnaire; ANCOVA: Kovarianzanalyse; AQLQ-S: standardisierter Asthma Quality of Life Questionnaire; Flu: Fluticason; Glyc: Glycopyrroniumbromid; Ind: Indacaterolacetat; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; Mom: Mometasonfuroat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; Sal: Salmeterol; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SGRO: St. George's Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Tio: Tiotropium; UE: unerwünschtes Ereignis

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind

ca. 100 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Enerzair Breezhaler (Wirkstoffkombination: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Januar 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/energair-breezhaler-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat	1 131,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>	
Budesonid	140,32 €
<i>langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>	
Formoterol	309,08 €
<i>ICS/LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>	
Fluticason/Salmeterol	495,52 €
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>	
Tiotropium	752,27 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. Februar 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 5. August 2020 ein Dossier zu der Wirkstoffkombination Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. November 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 21. Januar 2021 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat (Asthma bronch



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff
Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat (Asthma bronchiale)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat
- **Handelsname:** Enerzair Breezhaler
- **Therapeutisches Gebiet:** Asthma (Krankheiten des Atmungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.08.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.11.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.12.2020
- **Beschlussfassung:** Anfang Februar 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-08-15-D-571)

Modul 1

(PDF 676,69 kB)

Modul 2

(PDF 544,59 kB)

Modul 3

(PDF 2,48 MB)

Modul 4

(PDF 7,62 MB)

Modul 4, Anhang 4-H-1

(PDF 22,52 MB)

Modul 4, Anhang 4-H-2

(PDF 26,20 MB)

Modul 4, Anhang 4-H-3

(PDF 22,71 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/577/>

16.11.2020 - Seite 1 von 3

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat (Asthma bronchiale)
Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(PDF 5.08 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Indacaterolacetat/ Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat (Enerzair Breezhaler)

Enerzair Breezhaler ist angezeigt als Erhaltungstherapie für die Behandlung von Asthma bei erwachsenen Patienten, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta2-Agonisten und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- hochdosiertes ICS und LABA und LAMA

Stand der Information: September 2019

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.11.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 572.74 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.12.2020
 - Mündliche Anhörung: 21.12.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 14.12.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.12.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat - 2020-08-15-D-571*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 Verfo wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 21.12.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.12.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Februar 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 21.12.2020 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoffkombination Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid /
Mometasonfuroat**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	04.12.2020
Chiesi GmbH	01.12.2020
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.12.2020
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	07.12.2020
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)	07.12.2020
Priv.-Doz. Dr. med. Christian Geßner, Pneumologisch/onkologisch/internistisches Studienzentrum; POIS Leipzig GbR	07.12.2020
Prof. Dr. Marek Lommatzsch, Universitätsmedizin Rostock	08.12.2020

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis Pharma GmbH						
Dr. Korbinian Berschneider	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Dr. Florian Diwischek	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Dr. Birte Eichinger	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Dr. Timo Wasmuth	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Chiesi GmbH						
Reimann, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Rellin, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Dr. Andrej Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Dr. Christina Hermsen	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Christa Wolf	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)						
Taube, Hr. Prof.	nein	ja	nein	ja	nein	nein
Priv.-Doz. Dr. med. Christian Geßner, Pneumologisch/onkologisch/internistisches Studienzentrum; POIS Leipzig GbR						

Geßner, Hr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
-----------------	------	----	----	------	------	------

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Novartis Pharma GmbH

Datum	04. Dezember 2020
Stellungnahme zu	Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat (Enerzair® Breezhaler®)
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Am 15.08.2020 hat für Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat (IND/GLY/MF) das Bewertungsverfahren nach §35a SGB V begonnen. Grundlage der Bewertung ist das von der Novartis Pharma GmbH am 06.08.2020 für IND/GLY/MF eingereichte Dossier zur Nutzenbewertung.

Am 16.11.2020 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 996) zur Dossierbewertung von Ind/Glyc/Mom (Indikation Asthma) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – veröffentlicht.

Als pharmazeutischer Unternehmer (pU) des bewerteten Produkts nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß des 5. Kap. § 19 VerfO des G-BA zu den folgenden spezifischen Aspekten der o. g. Nutzenbewertung Stellung:

- **Statistische Signifikanz und MIDs in der Responderanalyse der Fragebögen AQLQ-S und SGRQ zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität**
- **Anwendung der Anhebungsregel**
- **Verwertbarkeit der Daten des elektronischen Patiententagebuchs**
- **Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt SUE**
- **Vorthherapie und Algorithmus der Umstellung in der Run-In-Phase (Dosierung der SAL/FLU-Kombination)**

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammenfassung der Stellungnahme</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die medizinisch akzeptierten und bewährten MIDs des AQLQ-S und des SGRQ von 0,5 respektive 4 Punkten erlauben eine valide Beurteilung des klinischen Behandlungserfolges hinsichtlich der Lebensqualität von Asthmapatienten in der vorliegenden Nutzenbewertung. 2. Die statistischen Voraussetzungen der Anhebungsregel, Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und die Übertragbarkeit aller Ergebnisse sind gegeben, sodass die Anhebungsregel für die Ableitung des Zusatznutzen hinsichtlich den Endpunkten der Lebensqualität und der Anzahl an symptomfreien Tagen anwendbar ist. 3. Die Auswertungen des elektronischen Tagebuchs sind verwertbar und für die Ableitung eines Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität anwendbar. 4. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt SUEs ist als niedrig zu bewerten. 5. Details zu den Vortherapien und ihrer Umstellungsäquivalenz werden dargestellt. 	
S. 6, 20, 28, 29	<p>Statistische Signifikanz und MIDs in der Responderanalyse der Fragebögen AQLQ-S und SGRQ zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität</p> <p>Im Bericht zur Nutzenbewertung des IQWiGs wird auf Seite 6 angeführt, dass sich für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen</p>	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ARGON mittels der Fragebögen <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i> (AQLQ-S) und <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> (SGRQ) erfasst. Der pharmazeutische Unternehmer legt für beide Endpunkte Responderanalysen für den Anteil an

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lebensqualität, erhoben über die Messinstrumente AQLQ-S und SGRQ, jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt. Entsprechend kommt das IQWiG auf den Seiten 28 und 29 zu dem Schluss, dass der Zusatznutzen von IND/GLY/MF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nicht belegt ist.</p> <p>Auf Seite 20 merkt das IQWiG an, dass der pU Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,5 (AQLQ-S) bzw. 4 Punkte (SGRQ) im Dossier vorlegt. Diese Responsekriterien werden seitens des IQWiG jedoch nicht zur Beurteilung der Verbesserung der Lebensqualität herangezogen. In seiner Begründung stellt das IQWiG dar, dass Responsekriterien hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbilden sollen und legt ein eigenes einheitliches Responsekriterium für beide Messinstrumente vor.</p> <p>Generell soll bei Responderanalysen sichergestellt sein, dass die verwendeten Responsekriterien hinreichend sicher eine spürbare Veränderung darstellen und die Responsekriterien nicht ergebnisgesteuert festgelegt werden.</p> <p>Beide Anforderungen sind im vorliegenden spezifischen Fall sowohl beim AQLQ-S als auch beim SGRQ vollständig erfüllt.</p> <p>Für den Endpunkt AQLQ-S war einzig eine MID von 0,5 Punkten im SAP präspezifiziert, für den Endpunkt SGRQ war einzig eine MID von 4 Punkten im SAP präspezifiziert. Nur diese MIDs sind auch im</p>	<p>Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,5 (AQLQ-S) bzw. 4 Punkten (SGRQ) vor.</p> <p>Die beiden Responsekriterien entsprechen nicht dem aktuellen methodischem Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0 veröffentlicht am 05.11.2020¹), welches unter Berücksichtigung eines derzeit fehlenden Standards zur Qualitätsbewertung von Studien zur klinischen Relevanz (MID) und zur Aussagekraft ermittelter MIDs ein Responsekriterium von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments (bei <i>post hoc</i> durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig erachtet, um eine für die Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Im Dossier liegen keine Auswertungen für dieses Responsekriterium vor.</p> <p>Unabhängig von der Fragestellung, welches Responsekriterium für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann, zeigt sich in der Auswertung der Responderanalysen für den Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,5 (AQLQ-S) bzw. 4 Punkten (SGRQ) kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der relevanten Teilpopulation.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer wendet für die Auswertung der beiden Responderanalysen eine Anhebungsregel an, bei der der Behandlungseffekt in der relevanten Teilpopulation zum erhöhten Signifikanzniveau von 15 % getestet werden kann, sofern unter anderem ein statistisch signifikanter Unterschied zum Niveau von 5 % in der Gesamtpopulation der Studie vorliegt.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nutzendossier dargestellt und für die Ableitung des beanspruchten Zusatznutzens in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität herangezogen worden. Die Festlegung der MID erfolgte daher nicht post hoc oder ergebnisgesteuert.</p> <p>Sowohl der AQLQ als auch der standardisierte AQLQ-S sind asthmaspezifische Erhebungsinstrumente und die MIDs dieser Instrumente sind valide und wurden mit ankerbasierten Methoden bestimmt (1-4). Auch Bateman (2015) beschreibt eine Änderung von 0,5 ab Baseline als „...klinisch relevant“ (5). Die Validität des für die Nutzenbewertung verwendeten AQLQ-S wurde im Dossier umfangreich dargelegt (Modul 4, Abschn. 4.2.5.2.2, S. 57-58) und wird im Folgenden kurz erläutert.</p> <p>Die Sicherheit der Aussagen des AQLQ und hier des AQLQ-S bezüglich einer spürbaren Verbesserung der Verfassung des Asthmapatienten hat sich durch die Anwendung in zahlreichen klinischen Studien mit vielen Hunderten von Patienten zur Diskriminierung der verbesserten Lebensqualität und Bewertung des Behandlungserfolgs am Patienten bewährt.</p> <p>Dies ist auch noch heute Stand der Wissenschaft und der evidenzbasierten Medizin. Die deutsche Nationale Versorgungsleitlinie für Asthma berücksichtigt in ihrer Wertung des Therapieerfolgs und zur Empfehlung einer Therapieoption die Aussagekraft einer Verbesserung der Lebensqualität mittels der Responseschwelle von 0,5 beim AQLQ (6).</p> <p>Ebenso ist die Responseschwelle (Verringerung um 4 Punktwerte) des SGRQ valide und mit ankerbasierten Methoden für</p>	<p>Dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers wird jedoch unabhängig davon, ob die Voraussetzungen für die Anwendung der Anhebungsregel grundsätzlich als erfüllt angesehen werden können, nicht gefolgt. Für die Nutzenbewertung wird ausschließlich die zulassungskonforme Teilpopulation der Studie ARGON berücksichtigt. Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie, die auch die Daten der nicht zulassungskonformen Teilpopulation umfassen, werden nicht berücksichtigt. Für die Nutzenbewertung wird daher für den AQLQ-S und SGRQ die Auswertung der mittleren Veränderung gegenüber dem Studienbeginn herangezogen.</p> <p>Zusammenfassend zeigt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der mittleren Veränderung gegenüber Studienbeginn für den AQLQ-S und SGRQ jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lungenkrankheiten bestimmt (7-9). Die Validität des für die Nutzenbewertung verwendeten SGRQ wurde im Dossier umfangreich dargelegt und wird im Folgenden kurz erläutert.</p> <p>Ein Punktunterschied von 4 spiegelt beispielsweise</p> <ul style="list-style-type: none"> (i) die Reduktion des Auftretens von Keuchen an den meisten Tagen in der Woche zu nur einigen Tagen im Monat und demzufolge weniger Schamgefühl in der Öffentlichkeit, oder (ii) die Veränderung der Beeinträchtigungen durch Husten in der Nacht und Brustenge am Morgen oder auch (iii) die Reduktion der alltäglichen und sportlichen Einschränkungen wider, so dass ein Patient beispielsweise wieder Tennis spielen kann (8). <p>Auch eine Absicherung der Beurteilung der Relevanz der Behandlungseffekte legt Jones dar. Eine asthmaspezifische Analyse, in der die patienten-präferierte Abschätzung eines „... positiven Behandlungseffektes...“ abgefragt wurde, ergab einen SGRQ-Score von 4 Punkten (10). Dies unterstreicht die von Patienten empfundenen und spürbaren Veränderungen der Lebensqualität durch die anerkannte Responseschwelle des SGRQ. Insgesamt folgte auch der G-BA den in der medizinischen Fachwelt als evidenzbasiert anerkannten Begründungen der spürbaren Responseschwellen des AQLQ(S) für den Patienten und hat diese in vergleichbaren Verfahren im Anwendungsgebiet Asthma anerkannt und in der Bewertung berücksichtigt, wie in den Verfahren zu Benralizumab, Reslizumab oder zu Fluticasonfuroat/Vilanterol-</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Trifenatat (11-13). Dies gilt auch für den SGRQ im Verfahren zu Mepolizumab (14).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Novartis ist aus den dargelegten Gründen der Ansicht, dass die medizinisch akzeptierten und bewährten MIDs des AQLQ-S und des SGRQ von 0,5 respektive 4 Punkten eine valide Beurteilung des klinischen Behandlungserfolges hinsichtlich der Lebensqualität von Asthmapatienten in der vorliegenden Nutzenbewertung erlauben.</p>	
S. 20	<p>Anwendung der Anhebungsregel</p> <p>Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurde die im Dossier angewandte Anhebungsregel (im folgenden AHR), die von Novartis für alle Endpunkte durchgeführt wurde, vom IQWiG nicht herangezogen.</p> <p>Das IQWiG begründet dieses Vorgehen damit, dass bei „den herangezogenen Endpunkten bzw. Operationalisierungen [...] die nötigen Voraussetzungen für die Anwendung der Anhebungsregel allerdings nicht erfüllt“ sind, da „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 [...] in der relevanten Teilpopulation für den herangezogenen Endpunkt zum erhöhten Niveau von 15 % kein statistisch signifikanter Effekt vorliegt.“</p> <p>Andererseits bedeutet dies, dass die AHR mit der im Dossier beschriebenen Methodik für die Nutzenbewertung herangezogen</p>	Zur Anhebungsregel siehe Ausführungen zum vorherigen Punkt.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<p>werden kann, wenn die beiden oben beschriebenen Bedingungen erfüllt sind (p-Wert < 0,05 in der Gesamtpopulation und p-Wert < 0,15 in der bewertungsrelevanten Teilpopulation).</p> <p>Wie bereits beim vorherigen Punkt „Statistische Signifikanz und MIDs in der Responderanalyse der Fragebögen AQLQ-S und SGRQ zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ dargelegt, sind die für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorgelegten Responderanalysen für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Diese zeigen eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung für IND/GLY/MF gegenüber der zVT. Werden die MIDs in der Responderanalyse der Fragebögen AQLQ-S und SGRQ vom G-BA als valide eingestuft, wie es in vorherigen Verfahren der Fall war, ist zunächst die Grundvoraussetzung zur Anwendung der Anhebungsregel erfüllt - die der statistischen Relevanz der Effektschätzer zum 5% Niveau in der Gesamtpopulation in den Endpunkten der Lebensqualität (AQLQ-S und SGRQ) - auf die sich der beanspruchte Zusatznutzen bezieht.</p> <table border="1" data-bbox="286 1126 911 1303"> <thead> <tr> <th data-bbox="286 1126 575 1201">Responderanalyse</th> <th data-bbox="575 1126 911 1201">Gesamtpopulation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="286 1201 575 1303">AQLQ-S 1) (RR [95 %-KI], p-Wert)</td> <td data-bbox="575 1201 911 1303">1,11 [1,02; 1,21] 0,022</td> </tr> </tbody> </table>	Responderanalyse	Gesamtpopulation	AQLQ-S 1) (RR [95 %-KI], p-Wert)	1,11 [1,02; 1,21] 0,022	
Responderanalyse	Gesamtpopulation					
AQLQ-S 1) (RR [95 %-KI], p-Wert)	1,11 [1,02; 1,21] 0,022					

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	<table border="1" data-bbox="293 453 913 571"> <tr> <td data-bbox="293 453 577 571">SGRQ 2) (RR [95 %-KI], p- Wert)</td> <td data-bbox="577 453 913 571">1,10 [1,00; 1,21] 0,040</td> </tr> </table> <p data-bbox="293 576 1176 646">Tabelle 1: Responder 1) Erhöhung um mind. 0,5 Punkte . 2) Verringerung um mindestens 4 Punkte</p> <p data-bbox="293 687 1176 922">Es sind auch alle anderen Kriterien zur Anwendung der AHR in den Endpunkten zur Ableitung eines Zusatznutzens, AQLQ-S und SGRQ, erfüllt (15). Im Folgenden werden die Teilschritte der Testprozedur zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen durch Hebung des Signifikanzniveaus beschrieben (s. Modul 4, S. 65) und ihre Erfüllung detailliert in den Tabellen aus Modul 4 am Ende der Stellungnahme erneut gezeigt:</p> <p data-bbox="293 948 421 975">Schritt 1:</p> <p data-bbox="293 1000 1176 1066">Es wird zweiseitig getestet, ob für die Teilpopulation ein statistisch signifikanter Effekt zum Niveau $\alpha = 0,05$ vorliegt.</p> <ul data-bbox="338 1086 1120 1198" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="338 1086 1120 1157">• <u>Falls ja:</u> Es liegt ein statistisch signifikantes Ergebnis vor und die Testprozedur stoppt. <li data-bbox="338 1166 1120 1198">• <u>Falls nein:</u> Schritt 2 wird durchgeführt. <p data-bbox="293 1224 421 1251">Schritt 2:</p> <p data-bbox="293 1276 1176 1342">Es wird zweiseitig getestet, ob für die Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Effekt zum Niveau $\alpha = 0,05$ vorliegt.</p> <ul data-bbox="338 1362 1099 1394" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="338 1362 1099 1394">• <u>Falls ja:</u> Schritt 3 wird durchgeführt. (s. Tabelle 2 oben) 	SGRQ 2) (RR [95 %-KI], p- Wert)	1,10 [1,00; 1,21] 0,040	
SGRQ 2) (RR [95 %-KI], p- Wert)	1,10 [1,00; 1,21] 0,040			

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">• <u>Falls nein:</u> Es liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor und die Testprozedur stoppt. <p>Schritt 3: Es wird geprüft, ob die Effektschätzung von der relevanten Teilpopulation und der nicht relevanten Teilpopulation dieselbe Effektrichtung aufweisen.</p> <ul style="list-style-type: none">• <u>Falls ja:</u> Schritt 4 wird durchgeführt.• <u>Falls nein:</u> Es liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor und die Testprozedur stoppt. <p>Schritt 4: Es wird getestet, ob zwischen der relevanten Teilpopulation und der nicht relevanten Teilpopulation eine statistisch signifikante Interaktion zum Niveau $\alpha = 0,05$ vorliegt.</p> <ul style="list-style-type: none">• <u>Falls ja:</u> Es liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor und die Testprozedur stoppt.• <u>Falls nein:</u> Schritt 5 wird durchgeführt. <p>Schritt 5: Wird dieser Schritt erreicht, so liegen hinreichend homogene Effektschätzungen für relevante und nicht relevante Teilpopulationen mit derselben Effektrichtung vor und es liegt ein statistisch signifikanter Effekt in der Gesamtpopulation vor. Der Anhebungsregel folgend wird das Niveau für den Test in der</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>relevanten Teilpopulation in diesem Fall auf $\alpha = 0,15$ festgesetzt. Die Anhebungsregel wird für das RR, die Veränderung gegenüber Baseline zum Studienende (nach 24 Wochen), das HR (nur unerwünschte Ereignisse und Exazerbationen) und das <i>Rate Ratio</i> (nur Exazerbationen) angewendet.</p> <p>Die Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel liegen für die Responderanalyse des Gesamtscores des AQLQ-S vor (siehe Tabelle 4-60 des Dossiers am Ende der Stellungnahme). Das RR [95 %-KI] für den Vergleich zwischen IND/GLY/MF 160 und SAL/FLU + TIO liegt bei 1,11 [0,97; 1,27] ($p = 0,113$). Nach der Anwendung der Anhebungsregel besteht zum Signifikanzniveau von 15 % daher ein signifikanter Unterschied zugunsten von IND/GLY/MF gegenüber SAL/FLU + TIO.</p> <p>Auch zur Anwendung der Anhebungsregel beim SGRQ liegen die Voraussetzungen für die Responderanalyse des Gesamtscores vor (siehe Tabelle 4-66 des Dossiers am Ende der Stellungnahme). Für die bewertungsrelevante Population liegt das RR [95 %-KI] für den Vergleich zwischen IND/GLY/MF 160 und SAL/FLU + TIO bei 1,14 [0,99; 1,32] ($p = 0,070$). Nach der Anwendung der Anhebungsregel besteht zum Signifikanzniveau von 15 % daher ein signifikanter Unterschied zugunsten von IND/GLY/MF gegenüber SAL/FLU + TIO.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p>Ferner merkt das IQWiG an, dass der pU die Vergleichbarkeit des Patientenkollektivs (gesamte Studien- und relevante Teilpopulation) dargestellt habe, dass aber vielmehr zur Anwendbarkeit der AHR „davon ausgegangen wird, dass die Ergebnisse der nicht relevanten Teilpopulation aus der Studie („Nicht-Zielpopulation“) hinreichend auf die relevante Teilpopulation („Zielpopulation“) übertragbar sind“ und dazu keine Aussage vom pU getroffen wurde.</p> <p>Novartis hat im Dossier die Patientencharakteristika der Gesamt- und bewertungsrelevanten Teilpopulation und im Anhang von Modul 4 die der nicht bewertungsrelevanten Teilpopulation als grundsätzliche Voraussetzung der Anwendbarkeit der AHR dargestellt. Diese Charakteristika werden für die Stellungnahme als einheitliches Dokument erneut eingereicht (16, 17).</p> <p>Die asthmaspezifischen Patientencharakteristika sind zwischen Gesamt- und bewertungsrelevanter Teilpopulation vergleichbar.</p> <p>Ein Vergleich der asthma-spezifischen Patientencharakteristika unter Hinzuziehung der nicht bewertungsrelevanten Teilpopulation zeigt ebenfalls, dass diese Teilpopulation („Nicht-Zielpopulation“, NP) und die bewertungsrelevante Teilpopulation („Zielpopulation“, ZP) demographisch und medizinisch vergleichbar sind (s. Tabelle 2).</p> <table border="1" data-bbox="291 1193 1173 1329"> <thead> <tr> <th data-bbox="291 1193 537 1329"></th> <th data-bbox="537 1193 779 1329">Gesamtpopulation N= 951</th> <th data-bbox="779 1193 965 1329">Relevante Teilpopulation (ZP) N= 474</th> <th data-bbox="965 1193 1173 1329">Nicht-relevante Teilpopulation (NP) N=474</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="291 1329 537 1329"></td> <td data-bbox="537 1329 779 1329"></td> <td data-bbox="779 1329 965 1329"></td> <td data-bbox="965 1329 1173 1329"></td> </tr> </tbody> </table>		Gesamtpopulation N= 951	Relevante Teilpopulation (ZP) N= 474	Nicht-relevante Teilpopulation (NP) N=474					
	Gesamtpopulation N= 951	Relevante Teilpopulation (ZP) N= 474	Nicht-relevante Teilpopulation (NP) N=474							

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				
	Asthmahistorie (Jahre seit Diagnose)	21,1 ± 15,52 Jahre	22,7 ± 16,28	19,5 ± 14,53	
	Exazerbationen im Vorjahr				
	1 Exazerbation	79,7%	75,9%	83,8%	
	2	15,5%	18,8%	12,1%	
	Exazerbationen 3	4,0%	4,9%	2,8%	
	Exazerbationen ≥4	0,8%	0,4%	1,3%	
	ACQ-7 Gesamtscore	2,6 ± 0,53%	2,7 ± 0,53%	2,6 ± 0,53	
	AQLQ Gesamtscore	4,7 ± 0,87%	4,7 ± 0,87%	4,7 ± 0,88	
	SGRQ Gesamtscore	39,6 ± 17,40	39,7 ± 16,60%	39,6 ± 18,21	
	FEV ₁ (% Soll)	62,7 ± 13,98%	61,6 ± 14,18%	63,7 ± 13,60	
	Tabelle 2: Asthmaspezifische Charakteristika der Studienpopulation in der ARGON-Studie				
	Insbesondere die für die Ableitung des Zusatznutzen relevante Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Baseline-Erhebung ist in beiden Populationen nahezu identisch. Dies wird zusätzlich dadurch				

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>gestützt, dass bei den Endpunkten AQLQ-S und SGRQ keine signifikanten Interaktionsterme nach Vortherapie vorliegen. Somit stellen die nicht-bewertungsrelevante und die bewertungsrelevante Teilpopulation vergleichbare Patientenkollektive dar.</p> <p>Die folgende Darstellung zeigt außerdem die Übertragbarkeit der Ergebnisse von IND/GLY/MF im Vergleich zu SAL/FLU + TIO in den beiden relevanten Endpunkten wie auch die statistische Signifikanz in der Gesamtpopulation:</p> <table border="1" data-bbox="291 790 1176 1133"> <thead> <tr> <th>Responder-analyse</th> <th>Gesamt-population</th> <th>Relevante Teilpopulation (ZP)</th> <th>Nicht-relevante Teilpopulation (NP)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AQLQ-S (RR [95 %-KI], p-Wert)</td> <td>1,11 [1,02; 1,21] 0,022</td> <td>1,11 [0,97; 1,27] 0,113</td> <td>1,11 [0,98; 1,25] 0,088</td> </tr> <tr> <td>SGRQ (RR [95 %-KI], p-Wert)</td> <td>1,10 [1,00; 1,21] 0,040</td> <td>1,14 [0,99; 1,32] 0,070</td> <td>1,07 [0,95; 1,21] 0,238</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Effektrichtung und -größe weist in allen Populationen in die gleiche Richtung und sind numerisch fast identisch.</p> <p>Unter Hinzunahme des erfüllten statistischen Signifikanzniveaus zu 5 % in der Gesamtpopulation ist die Anwendung der AHR möglich und damit auch eine Nutzenbewertung von IND/GLY/MF anhand der</p>	Responder-analyse	Gesamt-population	Relevante Teilpopulation (ZP)	Nicht-relevante Teilpopulation (NP)	AQLQ-S (RR [95 %-KI], p-Wert)	1,11 [1,02; 1,21] 0,022	1,11 [0,97; 1,27] 0,113	1,11 [0,98; 1,25] 0,088	SGRQ (RR [95 %-KI], p-Wert)	1,10 [1,00; 1,21] 0,040	1,14 [0,99; 1,32] 0,070	1,07 [0,95; 1,21] 0,238	
Responder-analyse	Gesamt-population	Relevante Teilpopulation (ZP)	Nicht-relevante Teilpopulation (NP)											
AQLQ-S (RR [95 %-KI], p-Wert)	1,11 [1,02; 1,21] 0,022	1,11 [0,97; 1,27] 0,113	1,11 [0,98; 1,25] 0,088											
SGRQ (RR [95 %-KI], p-Wert)	1,10 [1,00; 1,21] 0,040	1,14 [0,99; 1,32] 0,070	1,07 [0,95; 1,21] 0,238											

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>im vorliegenden Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte und Operationalisierungen.</p> <p>Die AHR ist für alle Endpunkte im Dossier durchgeführt worden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die AHR wird, wie im Dossier dargestellt, für die herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte und Operationalisierungen angewendet. Insbesondere ist die AHR in den für den Zusatznutzen relevanten Endpunkten AQLQ-S, SGRQ und der Symptombefreiheit über das Tagebuch zu berücksichtigen.</p>	
S. 27	<p>Verwertbarkeit der Daten des elektronischen Patiententagebuchs</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden die im Dossier dargestellten Auswertungen des elektronischen Patiententagebuchs vom IQWiG als nicht verwertbar betrachtet.</p> <p>Das IQWiG begründet dies damit, dass es unklar sei „ob bzw. welche der beschriebenen 4 Operationalisierungen des Ansprechens geplant waren [...], ob die Art der Auswertung über den Anteil von Tagen bzw. Morgen präspezifiziert war [...], und wie diese konkret erfolgten (z. B. welcher Zeitraum für den Anteil von Tagen bzw. Morgen ohne Asthmasymptomatik für den Ausgangswert zu</p>	<p>In der Studie ARGON wurde die Asthmasymptomatik mittels des <i>Asthma Control Questionnaire</i> (ACQ-7) und über ein elektronisches Patiententagebuch erhoben. Die Auswertung des ACQ erfolgte als ACQ-5, der insgesamt 5 Fragen zur Asthmasymptomatik der letzten 7 Tage umfasst und 2 Fragen („Nutzung der Bedarfsmedikation“ und „Einschränkung der Lungenfunktion (FEV₁)“) des ACQ-7 nicht enthält. Das Patiententagebuch umfasst 7 Fragen zur Symptomatik, von denen die Patienten täglich 2 Fragen morgens und 5 Fragen abends beantworten sollten. Die Fragen beziehen sich auf nächtliches Erwachen, Asthmasymptomatik beim Erwachen am</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienbeginn zugrunde gelegt wird).“. Zudem merkt das IQWiG an, dass bei den im vorliegenden Dossier angeführten Scores, wie der Mean Total Daily Symptom Score, unklar sei, „wie diese bestimmt werden und ob sie präspezifiziert waren.“.</p> <p>Zunächst wird auf die Präspezifizierung und Patientenrelevanz des „Anteils der Tage ohne Asthmasymptome“ eingegangen. In diesem Endpunkt zeigt sich ein signifikanter Vorteil für IND/GLY/MF.</p> <p>Die Operationalisierung „Anteil der Tage ohne Asthmasymptome“ war nicht als solche präspezifiziert, stellt jedoch eine klinisch relevante Operationalisierung und offenkundige Ableitung des präspezifizierten „Mean Total Daily Symptom Score“ dar, der alle sieben Fragen umfasst. Beim „Anteil der Tage ohne Asthmasymptome“ handelt es sich um eine dichotome Analyse des „Mean Total Daily Symptom Score“, bei der die Antwort der Patientinnen und Patienten eindeutig in einen Tag „mit oder ohne Symptome“ geteilt wird. Zudem berücksichtigt auch die Auswertung des „Anteils der Tage ohne Asthmasymptome“ alle Fragen zu Asthmasymptomen des Patiententagebuchs.</p> <p>Für einen Patienten ist ein ganzer Tag ohne Symptome klarer erfassbar und deutlicher spürbar, als wenn Symptome nur zu bestimmten Tageszeiten z. B. beim Aufwachen, in die Nacht oder tagsüber reduziert sind. Jeder Tag ohne Asthmasymptome ist patientenrelevant – der signifikante Vorteil von IND/GLY/MF von 5,78 % im Anteil der Tage ohne Asthmasymptome bedeutet umgerechnet 21 zusätzliche symptomfreie Tage pro Jahr mit IND/GLY/MF im Vergleich zur zVT.</p>	<p>Morgen, Aktivitätseinschränkungen, Atemnot/ Kurzatmigkeit, Husten, Brustenge und Keuchen/Giemen.</p> <p>Beide Instrumente sind geeignet für die Erhebung der Asthmasymptomatik: Die Fragen des Patiententagebuchs wurden über unterschiedliche Operationalisierungen als tägliches Ansprechen oder als Veränderung seit Studienbeginn ausgewertet, wobei jedoch die jeweiligen konkreten Operationalisierungen und die Frage, ob die jeweilige Auswertung präspezifiziert war, unklar blieb. Die fehlenden Informationen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Zuge des Stellungnahmeverfahrens nachgereicht; es zeigten sich jedoch bei den präspezifizierten Auswertungen keine signifikanten Unterschiede.</p> <p>Für die Asthmasymptomatik, erhoben mittels ACQ-5, zeigt sich auf Basis der Ergebnisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Folgenden werden in Ergänzung die nachgefragten Details des eDiary beschrieben:</p> <p>Die folgenden Operationalisierungen waren präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none">• Anteil der Morgen ohne Symptome beim Erwachen• Anteil der Tage ohne Symptome am Tag• Anteil der Tage ohne nächtliches Erwachen• Mean Total Daily Symptom Score. <p>Eine ausführliche Übersicht über die Operationalisierung und die Präspezifizierung der angesprochenen Endpunkte ist dem Anhang dieser Stellungnahme beigefügt (18-21).</p> <p>Die Art der Auswertung der Symptomfreiheit war über die Anteile präspezifiziert (22).</p> <p>Die Baseline-Werte wurden aus der 14-tägigen Run-In-Periode bestimmt. Es mussten an mindestens 7 Tagen Werte vorliegen. War dies der Fall, wurde aus den vorliegenden Werten der Mittelwert gebildet.</p> <p>Die weitere Auswertung wird folgendermaßen durchgeführt: Aus dem Analysezeitraum von 24 Wochen wurden Intervalle von 8 Wochen gebildet. Innerhalb dieser Intervalle wurde ein Mittelwert (für einen Patienten) nur dann berechnet, wenn für den Patienten an mindestens 28 Tagen Daten vorlagen. War dies in den beiden letzteren Intervallen nicht der Fall, wurde das aktuelle und das vorangegangene Intervall zur Mittelwertbildung herangezogen, falls</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in beiden Intervallen zusammen an 28 Tagen Daten vorlagen. Für das erste Intervall (Woche 1–8) wurde die Zusammenführung der Intervalle nicht durchgeführt.</p> <p>Im Anschluss daran wurden die Analysen zur Mittelwertveränderung der Endpunkte mit einem MMRM-Modell durchgeführt. So wurden für den Endpunkt „Anteil der Tage ohne Asthmasymptome“ 421 von 474 Patienten (88 %) der bewertungsrelevanten Teilpopulation mit in die Analyse eingebunden (Tabelle 4-44 im Nutzendossier).</p> <p>Über die Darstellung zur Dokumentationsrate des e-Diary im Dossier hinausgehend, haben wir dieser Stellungnahme noch eine weitere Darstellung beigefügt. Aus beiden Auswertungen geht hervor, dass die Dokumentationsrate in beiden Studienarmen gleichermaßen sehr hoch war. Zu allen Zeitpunkten lag die mittlere Dokumentationsrate bei mindestens 70 %, zu vielen Zeitpunkten lag die Dokumentationsrate oft sogar noch deutlich höher.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die im vorliegenden Dossier dargestellten Auswertungen des elektronischen Patiententagebuchs sind für die Nutzenbewertung verwertbar und zur Ableitung des Hinweises eines Zusatznutzens für die Endpunktkategorie Morbidität anwendbar.</p>	
S. 21, 22	<p>Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt SUE</p> <p>In der Dossierbewertung wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt SUE vom IQWiG als hoch bewertet. Der PT „Asthma“ wurde bei der Auswertung korrekterweise nicht berücksichtigt, laut IQWiG sei aber unklar, „ob weitere Ereignisse</p>	<p>Sowohl für den Endpunkt SUEs als auch den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden keine spezifischen UE ausgewählt.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>enthalten sind, die potenziell der Grunderkrankung zugeordnet werden können.“.</p> <p>Grundsätzlich ist auch anzumerken, dass die Ereignisrate der SUE (schwerwiegende Ereignisse) in beiden Studienarmen so gering ist, dass eine Darstellung im Dossier nicht erforderlich war. Für die Stellungnahme wird daher eine Tabelle beigefügt, die die aufgetretenen SUE in beiden Studienarmen darstellt. Den beigefügten Tabellen ist zu entnehmen, dass bei den aufgetretenen SUE keine Ereignisse enthalten sind, die der Grunderkrankung zugeordnet werden können (23-25). Zudem werden die SUE durch objektiv erfassbare Kriterien (z. B. Tod oder lebensbedrohliches Ereignis) erhoben, sodass nicht von einer Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auszugehen ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt SUEs ist als niedrig zu bewerten.</p>	
S.13	<p>Vortherapie und Algorithmus der Umstellung in der Run-In-Phase (Dosierung der Sal/Flu-Kombination)</p> <p>Die der Nutzenbewertung zugrundeliegende ARGON-Studie begann nach dem Screening mit einer 2-wöchigen Run-In-Phase, in der 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, entsprechend der jeweiligen Vorbehandlung umgestellt wurden. Diesbezüglich merkt das IQWiG an, dass aus den Angaben in Modul 4 A nicht hervorgeht „Nach welchem Algorithmus die Entscheidung</p>	<p>Die Ausführungen zur „Vortherapie und Algorithmus der Umstellung in der Run-In-Phase (Dosierung der Sal/Flu-Kombination)“ werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für die Umstellung auf die niedrigere oder höhere Dosierung erfolgte oder welche Wirkstoffe die Patientinnen und Patienten zuvor erhalten hatten [...].“</p> <p>Patienten erhalten in der Run-In-Phase die Kombination Sal/Flu in der Dosierung 50/250 µg oder 50/500 µg, 2 –mal täglich. Salmeterol wird somit bei allen Patienten mit der gleichen Dosis angewendet. Ein Algorithmus für die Umstellung ist daher nur für ICS relevant. Anhand entsprechender Angaben für ICS-Wirkstärken der internationalen GINA-Leitlinie 2017 wurde für alle ICS die Fluticasonpropionat-Äquivalenz-Dosis abgeleitet (26). Anhand dieser Dosis wurde entschieden, ob die Umstellung der vorbehandelten Patienten in der Run-In-Phase auf die mittlere (50/250 µg) oder höhere (50/500 µg) Dosierung von SAL/FLU erfolgte. Eine Fluticasonpropionat-Äquivalenz-Dosis von > 250–500 µg wird als "mittlere" und eine Dosis > 500 µg wird als "hohe" gemäß dieser Leitlinie im Studienprotokoll eingestuft. Für Budesonid wird eine Dosis von > 400–≤ 800 µg als „Mittel“ und eine Dosis von > 800 µg als „Hoch“ eingestuft (siehe auch Tabelle 3-3 in Modul 3). Die Patientinnen und Patienten, die vor Studieneinschluss auf eine mittlere ICS-Dosierung eingestellt waren, erhielten in der Run-In-Phase eine Sal/Flu-Kombination in der mittleren Dosierung (50/250 µg). Die Patientinnen und Patienten, die die vor Studieneinschluss auf eine ICS-Dosierung der hohen Stufe eingestellt waren, erhielten in der Run-In-Phase eine Sal/Flu-Kombination in der hohen Dosierung (50/500 µg).</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>65,7 % der Patienten erhielten bereits vor Studieneinschluss Fluticason als Propionat, so dass diese Patienten nicht umgestellt werden mussten (27).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: keine</p>	
	<p>Ergebnisse der Testprozedur zur Erfüllung der Anwendung der Anhebungsregel (Übertragung von Studienergebnissen auf die bewertungsrelevante Teilpopulation) bei den Responderanalysen der Endpunkte zur Lebensqualität, AQLQ-S und SGRQ (Gesamtscore). Aus Tabelle 4-60 des Nutzendossiers zu AQLQ-S:</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

Tabelle 4-60: Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für AQLQ-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anhebungsregel	Schritt 1 Effektschätzer Subpopulation $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions-p- Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Subpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt?	p-Wert ¹	Erfüllt?	Vortherapie		Erfüllt?	p-Wert ²	Erfüllt?	p-Wert	Erfüllt?	Signifikanter Unterschied?
					mittel- dosierte ICS/ LABA ¹	hoch- dosierte ICS/ LABA						
Patienten mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind												
Vergleich IND/GLY/MF 160 vs. SAL/FLU + TIO												
AQLQ: Responderanalyse												
RR: Gesamtscore	0,113	ja	0,022 *	ja	1,11	1,11	ja	0,850	ja	0,113 #	ja	ja

Aus Tabelle 4-66 des Nutzendossiers zu SGRQ:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																		
<p>+ Tabelle 4-66: Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für SGRQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Anhebungsregel</th> <th colspan="2">Schritt 1 Effektschätzer Subpopulation $\alpha \geq 0,05?$</th> <th colspan="2">Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation $\alpha < 0,05?$</th> <th colspan="3">Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effekt- schätzer?</th> <th colspan="2">Schritt 4 Interaktions-p- Wert $\alpha > 0,05?$</th> <th colspan="2">Schritt 5 Effektschätzer Subpopulation $\alpha < 0,15?$</th> <th>Abschluss- bewertung</th> </tr> <tr> <th>p-Wert</th> <th>Erfüllt?</th> <th>p-Wert¹</th> <th>Erfüllt?</th> <th colspan="2">Vortherapie</th> <th>Erfüllt?</th> <th>p-Wert²</th> <th>Erfüllt?</th> <th>p-Wert</th> <th>Erfüllt?</th> <th>Signifikanter Unterschied?</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="13">Patienten mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind</td> </tr> <tr> <td colspan="13">Vergleich: IND/GLY/MF 160 vs. SAL/FLU + TIO</td> </tr> <tr> <td colspan="13">SGRQ: Responderanalyse</td> </tr> <tr> <td>RR: Gesamtscore</td> <td>0,070</td> <td>ja</td> <td>0,040 *</td> <td>ja</td> <td>1,07</td> <td>1,14</td> <td>ja</td> <td>0,887</td> <td>ja</td> <td>0,070 #</td> <td>ja</td> <td>ja</td> </tr> </tbody> </table>								Anhebungsregel	Schritt 1 Effektschätzer Subpopulation $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effekt- schätzer?			Schritt 4 Interaktions-p- Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Subpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung	p-Wert	Erfüllt?	p-Wert ¹	Erfüllt?	Vortherapie		Erfüllt?	p-Wert ²	Erfüllt?	p-Wert	Erfüllt?	Signifikanter Unterschied?	Patienten mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind													Vergleich: IND/GLY/MF 160 vs. SAL/FLU + TIO													SGRQ: Responderanalyse													RR: Gesamtscore	0,070	ja	0,040 *	ja	1,07	1,14	ja	0,887	ja	0,070 #	ja	ja
Anhebungsregel	Schritt 1 Effektschätzer Subpopulation $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effekt- schätzer?				Schritt 4 Interaktions-p- Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Subpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung																																																																							
	p-Wert	Erfüllt?	p-Wert ¹	Erfüllt?	Vortherapie		Erfüllt?	p-Wert ²	Erfüllt?	p-Wert	Erfüllt?	Signifikanter Unterschied?																																																																								
Patienten mit Asthma, die mit einer hochdosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind																																																																																				
Vergleich: IND/GLY/MF 160 vs. SAL/FLU + TIO																																																																																				
SGRQ: Responderanalyse																																																																																				
RR: Gesamtscore	0,070	ja	0,040 *	ja	1,07	1,14	ja	0,887	ja	0,070 #	ja	ja																																																																								

Literaturverzeichnis

1. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a Standardized Version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest*. 1999;115(5):1265-70.
2. Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. 1992.
3. Juniper EF, Guyatt GH, Ferrie PJ, Griffith LE. Measuring Quality of Life in Asthma. 1993.
4. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific quality of life questionnaire. 1994.
5. Bateman ED, Esser D, Chirila C, Fernandez M, Fowler A, Moroni-Zentgraf P, et al. Magnitude of effect of asthma treatments on Asthma Quality of Life Questionnaire and Asthma Control Questionnaire scores: Systematic review and network meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;136(4):914-22.
6. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF),. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung, 3. Auflage. Version 1. 2018 [cited: 2020-12-03]. DOI: 10.6101/AZQ/000400. www.asthma.versorgungsleitlinien.de. 2018.
7. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A Self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. 1992.
8. Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. 2002.
9. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. 1991.
10. Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. 2005.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Studienbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V (für mit Festbetragsarzneimitteln pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Arzneimittel) Wirkstoff: Fluticasonfuroat/Vilanterol-Trifenatat. 2018.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Reslizumab. 2017.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Benralizumab. 2018.
14. Bundesausschuss G. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Mepolizumab. 2016.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Arbeitspapier GA18-01, Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen, IQWiG-Berichte - Nr. 638. 2018.
16. Novartis Pharma GmbH. ARGON Dossier, Asthma Related Patient Characteristics. 2020.
17. Novartis Pharma GmbH. ARGON Dossier, Demographic Patient Characteristics. 2020.
18. Novartis Pharma GmbH. Operationalisierung des elektronischen Tagebuchs. 2020.

19. Novartis Pharma GmbH. ARGON Dossier Subpopulation 1, E-Diary Documentation Rate. 2020.
20. Novartis Pharma GmbH. ARGON Dossier Subpopulation 2, E-Diary Documentation Rate. 2020.
21. Novartis Pharma GmbH. ARGON Dossier Total Population, E-Diary Documentation Rate. 2020.
22. Novartis. QVM149B (Indacaterol acetate / Glycopyrronium bromide / Mometasone furoate), 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. Statistical Analysis Plan (SAP)- Addendum 1, Abschnitt 2.11.3. 2020.
23. Novartis Pharma GmbH. ARGON Dossier Subpopulation 1, SAEs. 2020.
24. Novartis Pharma GmbH. ARGON Dossier Subpopulation 2, SAEs. 2020.
25. Novartis Pharma GmbH. ARGON Dossier Total Population, SAEs. 2020.
26. Global Initiative for Asthma. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. Available from: www.ginasthma.org. 2017.
27. Novartis Pharma GmbH. ARGON Dossier Subpopulation 2, bisherige ICS/LABA. 2020.

5.2 Stellungnahme Chiesi GmbH

Datum	01.12.2020
Stellungnahme zu	Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat (Enerzair® Breezhaler®)
Stellungnahme von	<i>Chiesi GmbH</i> Gasstraße 6 22761 Hamburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Am 16. November 2020 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat.</p> <p>Enerzair® Breezhaler® ist angezeigt als Erhaltungstherapie für die Behandlung von Asthma bei erwachsenen Patienten, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta₂-Agonisten und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind.</p> <p>Mit Veröffentlichung der Nutzenbewertung auf der Internetseite des G-BA wird gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen Gelegenheit gegeben zu der Nutzenbewertung des Arzneimittels schriftlich Stellung zu nehmen.</p> <p>Als pharmazeutischer Unternehmer der in Deutschland verfügbaren fixen Dreifachkombination aus Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium (Trimbow®) in der Indikation COPD und aufgrund der zeitnahen Indikationserweiterung⁵ im Indikationsgebiet Asthma bronchiale, sehen wir uns durch die Nutzenbewertung (IQWiG-Bericht Nr. 996) von Enerzair® Breezhaler® als unmittelbar betroffen und nehmen wie folgt Stellung.</p> <p>Behandlung mit Kortikosteroiden</p>	

⁵ <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-9-12-november-2020>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>Die tragende Säule der medikamentösen Therapie bei Asthma sind Kortikosteroide, insbesondere inhalative Kortikosteroide (ICS), die einen direkten Einfluss auf die Entzündung des Lungengewebes haben. Dabei wird die ICS-Dosierung an die Schwere der Erkrankung angepasst. In der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Asthma werden daher zunächst niedrigdosierte ICS, gefolgt von mitteldosierten ICS und hochdosierten ICS empfohlen, bevor in der letzten Stufe ICS in höchstmöglicher Dosierung zum Einsatz kommen sollen. Orale Kortikosteroide (OCS) sollen lediglich kurzzeitig bei akuter Verschlechterung der Asthmasymptomatik, bzw. Exazerbationen eingesetzt werden. Eine Dauertherapie mit OCS ist als „ultima ratio“ zwar möglich, sie sollte jedoch nur in der geringstmöglichen Dosis und so kurzzeitig wie möglich eingesetzt werden.</p> <p>Das IQWiG merkt zur ICS-Dosierung (Fluticason) in seiner Nutzenbewertung an, dass „es sich bei einer Tagesdosis ab $\geq 1000 \mu\text{g}$ nicht mehr um eine hohe Dosis, sondern um die Untergrenze der Höchstdosis“ handelt.</p> <p>Die NVL Asthma benennt in einer Vergleichstabelle die Dosierungsstufen der ICS (vgl. Abbildung 1). Die darin angegebenen Dosierungsbereiche sollen jedoch lediglich als Orientierung dienen, welche Dosierungen für die einzelnen Wirkstoffe in welchen Bereich fallen und damit einen Therapiewechsel zwischen den ICS-Wirkstoffen erleichtern. Die klinische Praxis ist daher nicht an die strikte Umsetzung der von der Leitliniengruppe beschriebenen Dosisbereiche gebunden, insbesondere da die Empfehlungen teilweise von den Dosisangaben der Fachinformationen abweichen. Gemäß der Fachinformation von Fluticasonpropionat Elpen kann dieses Arzneimittel z. B. in zwei Einzeldosen à $500 \mu\text{g}$ pro Tag regulär eingesetzt werden, zur</p>	<p>Bei der Herleitung der Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde bei den inhalativen Corticosteroiden (ICS), langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) sowie ICS + LABA Fixkombinationen der jeweilig kostengünstigste Vertreter dargestellt.</p> <p>Für die ICS wurde anhand Budesonid entsprechend folgende Behandlungsdauer und Verbrauch ermittelt:</p>																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1131 774 1384 976">Bezeichnung der Therapie</th> <th data-bbox="1393 774 1541 976">Behandlungsmodus</th> <th data-bbox="1550 774 1720 976">Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr</th> <th data-bbox="1729 774 1877 976">Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)</th> <th data-bbox="1886 774 2065 976">Behandlungstage/Patient/Jahr</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" data-bbox="1131 983 2065 1034">Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 1040 1384 1161">Budesonid</td> <td data-bbox="1393 1040 1541 1161">kontinuierlich, 2 x täglich</td> <td data-bbox="1550 1040 1720 1161">365</td> <td data-bbox="1729 1040 1877 1161">1</td> <td data-bbox="1886 1040 2065 1161">365</td> </tr> </tbody> </table>						Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr	Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)					Budesonid	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr																
Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)																				
Budesonid	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365																

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																													
<p>kurzzeitigen Therapie als Alternative zu oralen Kortikosteroiden liegt die zulässige Höchstdosis laut Fachinformation bei 2000 µg pro Tag.</p> <p>Vergleichstabelle der Dosierungen inhalativer Corticosteroide (ICS) (modifiziert nach [9] und [11] Erwachsene</p> <p>Die ICS-Vergleichstabelle beruht auf der klinischen Einschätzung der Leitliniengruppe. Dabei handelt es sich nicht um eine Dosieranleitung. Die Tabelle gibt eine Orientierung, welche Dosierung für die einzelnen Wirkstoffe in welchen Dosierungsbereich fallen und soll helfen, von einem Wirkstoff auf einen anderen zu wechseln. Teilweise weichen die Dosisangaben stark von Fachinformationen und damit von der Zulassung ab. Einige Beclometasondipropionat-haltige Formulierungen ermöglichen eine feinere Partikelgrößenverteilung bei der Arzneistoffabgabe und damit eine höhere Lungendeposition des Arzneistoffs. Daraus ergeben sich die unterschiedlichen BDP-Dosierungen, die bei einem Präparatewechsel zu berücksichtigen sind.</p> <table border="1" data-bbox="174 794 1099 1077"> <thead> <tr> <th>Wirkstoff (ICS), Dosis pro Tag in µg</th> <th>niedrige Dosis</th> <th>mittlere Dosis</th> <th>hohe Dosis</th> <th>Höchstdosis*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Beclometasondipropionat (BDP) – Standardpartikelgröße</td> <td>200-500</td> <td>> 500 - 1000</td> <td>> 1000</td> <td>≥ 2000</td> </tr> <tr> <td>Beclometasondipropionat (BDP) – feine Partikelgröße</td> <td>100-200</td> <td>> 200 - 400</td> <td>> 400</td> <td>≥ 1000</td> </tr> <tr> <td>Budesonid</td> <td>200-400</td> <td>> 400 - 800</td> <td>> 800</td> <td>≥ 1600</td> </tr> <tr> <td>Ciclesonid</td> <td>80</td> <td>160</td> <td>≥ 320</td> <td>≥ 320</td> </tr> <tr> <td>Fluticasonfuroat</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>200</td> <td>200</td> </tr> <tr> <td>Fluticasonpropionat</td> <td>100-250</td> <td>> 200 - 500</td> <td>> 500</td> <td>≥ 1000</td> </tr> <tr> <td>Mometasonfuroat</td> <td>200</td> <td>400</td> <td>> 400</td> <td>≥ 800</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Dosierungsempfehlungen gemäß ERS/ATS-Empfehlung [11] bei schwerem Asthma bzw. in der Stufe 5 des Stufenschemas (siehe Abbildung 4)</p> <p>Abbildung 1: Modifizierte Vergleichstabelle der Dosierungen inhalativer Kortikosteroide gemäß der NVL Asthma (2020).⁶</p>	Wirkstoff (ICS), Dosis pro Tag in µg	niedrige Dosis	mittlere Dosis	hohe Dosis	Höchstdosis*	Beclometasondipropionat (BDP) – Standardpartikelgröße	200-500	> 500 - 1000	> 1000	≥ 2000	Beclometasondipropionat (BDP) – feine Partikelgröße	100-200	> 200 - 400	> 400	≥ 1000	Budesonid	200-400	> 400 - 800	> 800	≥ 1600	Ciclesonid	80	160	≥ 320	≥ 320	Fluticasonfuroat	100	100	200	200	Fluticasonpropionat	100-250	> 200 - 500	> 500	≥ 1000	Mometasonfuroat	200	400	> 400	≥ 800	Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Wirkstoff (ICS), Dosis pro Tag in µg	niedrige Dosis	mittlere Dosis	hohe Dosis	Höchstdosis*																																										
Beclometasondipropionat (BDP) – Standardpartikelgröße	200-500	> 500 - 1000	> 1000	≥ 2000																																										
Beclometasondipropionat (BDP) – feine Partikelgröße	100-200	> 200 - 400	> 400	≥ 1000																																										
Budesonid	200-400	> 400 - 800	> 800	≥ 1600																																										
Ciclesonid	80	160	≥ 320	≥ 320																																										
Fluticasonfuroat	100	100	200	200																																										
Fluticasonpropionat	100-250	> 200 - 500	> 500	≥ 1000																																										
Mometasonfuroat	200	400	> 400	≥ 800																																										
Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosierte)																																														
Budesonid	400 µg	800 µg	2 x 400 µg	365	730 x 400 µg																																									

⁶ <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/asthma/asthma-4auf1-vers1-lang.pdf>

5.3 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	07.12.2020
Stellungnahme zu	Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat (Enerzair Breezhaler®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. Dezember 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Indacaterolacetat/ Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat (Enerzair Breezhaler®) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Die Fixkombination aus Indacaterolacetat/ Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat ist angezeigt als Erhaltungstherapie für die Behandlung von Asthma bei erwachsenen Patienten, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta2-Agonisten und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA hochdosiertes ICS + LABA + LAMA fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung auf der Basis einer Teilpopulation der randomisierten Zulassungsstudie einen Zusatznutzen als nicht belegt an. In der Gesamtabwägung sieht das IQWiG dabei keine relevanten Effekte.</p>	
<p>Methodisches Vorgehen der IQWiG-Nutzenbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien und zu berücksichtigten Endpunkten.</p> <p>Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Die damit jedoch verbundenen Probleme wurden seitens des vfa stets in den Stellungnahmen zu den zurückliegenden Verfahren ausführlich beschrieben. Insb. nach einem halben Jahr der nun geltenden Vorgehensweise erscheint ein Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, als nicht mehr vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sicherstellen. Mit dem Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent.</p> <p>Im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens muss das IQWiG die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleisten und zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehren.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung gilt die fehlende Verfahrenstransparenz im besonderen Maße für das methodische Vorgehen des IQWiG bei der Akzeptanz von Endpunkten zu patientenberichten Endpunkten wie z.B. bei Endpunkten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SGRQ und AQLQ-S). Der Hersteller legt hierfür in seinem Dossier sowohl Responder-Analysen auf der Basis einer MID-Schwelle (4 Punkte bei SGRQ sowie 0,5 Punkte bei AQLQ-S) wie auch die Ergebnisse mit absoluten Differenzen vor. Die</p>	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ARGON mittels der Fragebögen <i>Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ-S)</i> und <i>St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)</i> erfasst. Der</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergebnisse der Responder-Analyse werden vom IQWiG jedoch nicht berücksichtigt. Stattdessen berichtet das IQWiG nur die Ergebnisse zu absoluten Differenzen. Eine Begründung für dieses Vorgehen erfolgt seitens des IQWiG nicht.</p> <p>Das IQWiG verweist in der Nutzenbewertung auf die Anwendung der neuen Allgemeine Methoden in der Version 6.0 (veröffentlicht am 5.11.2020). Es muss hier also angenommen werden, dass die Responder-Analysen auf der Basis des MID-Schwellenwerts nicht berücksichtigt wurden, da das IQWiG seine neue Methodik anwendet und der MID-Schwellenwert nicht mind. 15 % der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments beträgt. In der Nutzenbewertung wird dies jedoch nicht dargelegt, so dass auch unklar verbleibt, ob und wie das IQWiG hier eine Prüfung der Eignung der MID-Schwelle vorgenommen hat. Das Vorgehen des IQWiG ist damit intransparent. In den Nutzenbewertungen sollte nachvollziehbar begründet werden, wie das IQWiG zu seiner Bewertung kommt.</p>	<p>pharmazeutische Unternehmer legt für beide Endpunkte Responderanalysen für den Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,5 (AQLQ-S) bzw. 4 Punkten (SGRQ) vor.</p> <p>Die beiden Responsekriterien entsprechen nicht dem aktuellen methodischem Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0 veröffentlicht am 05.11.2020¹), welches unter Berücksichtigung eines derzeit fehlenden Standards zur Qualitätsbewertung von Studien zur klinischen Relevanz (MID) und zur Aussagekraft ermittelter MIDs ein Responsekriterium von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments (bei <i>post hoc</i> durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig erachtet, um eine für die Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Im Dossier liegen keine Auswertungen für dieses Responsekriterium vor.</p> <p>Unabhängig von der Fragestellung, welches Responsekriterium für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann, zeigt sich in der Auswertung der Responderanalysen für den Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,5 (AQLQ-S) bzw. 4 Punkten (SGRQ) kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der relevanten Teilpopulation.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer wendet für die Auswertung der beiden Responderanalysen eine Anhebungsregel an, bei der der Behandlungseffekt in der relevanten Teilpopulation zum erhöhten Signifikanzniveau von 15 % getestet werden kann, sofern unter anderem ein statistisch signifikanter Unterschied zum Niveau von 5 % in der Gesamtpopulation der Studie vorliegt.</p> <p>Dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers wird jedoch unabhängig davon, ob die Voraussetzungen für die Anwendung der Anhebungsregel grundsätzlich als erfüllt angesehen werden können,</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht gefolgt. Für die Nutzenbewertung wird ausschließlich die zulassungskonforme Teilpopulation der Studie ARGON berücksichtigt. Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie, die auch die Daten der nicht zulassungskonformen Teilpopulation umfassen, werden nicht berücksichtigt. Für die Nutzenbewertung wird daher für den AQLQ-S und SGRQ die Auswertung der mittleren Veränderung gegenüber dem Studienbeginn herangezogen.</p> <p>Zusammenfassend zeigt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der mittleren Veränderung gegenüber Studienbeginn für den AQLQ-S und SGRQ jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>
<p>Berücksichtigung von Responder-Analysen: Einzelfallprüfung, statt Anwendung des generischen IQWiG-Richtmaßes</p> <p>Wie bereits dargelegt, berichtet der Hersteller die patientenberichteten Endpunkte SGRQ und AQLQ-S anhand der Responder-Analysen mit MID-Schwellenwerten von 4 Punkten bzw. 0,5 Punkten. Dies entspricht den in den zurückliegenden Verfahren vom G-BA bereits akzeptierten MID-Schwellenwerten für die Endpunkte SGRQ und AQLQ-S.</p> <p>Diese Ergebnisse werden jedoch vom IQWiG nicht berücksichtigt, da das Institut offenbar den neuen Bewertungsansatz aus den „Allgemeinen Methoden 6.0“ anwendet, wonach eine MID mindestens das generische Richtmaß von 15% der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments erreichen muss, um akzeptiert zu werden.</p> <p>Der vfa hatte die neue und nun erstmalig angewandte Methodik des IQWiG zum Umgang mit Responder-Analysen bereits im Stellungnahme-Verfahren zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 kritisiert (1).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zum SGRQ und AQLQ-S siehe Ausführungen zum vorherigen Punkt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zuletzt hatte der vfa seine Sichtweise zur neuen IQWiG-Methodik gegenüber dem G-BA ausführlich dargelegt (2).</p> <p>Der vfa ist der Ansicht, dass die Anwendung eines generischen Richtmaßes zur Bewertung von geeigneten Responder-Schwellen problematisch ist (2):</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Das Richtmaß wurde nicht unter Beteiligung von Patientinnen und Patienten ermittelt.▪ Das Richtmaß ist regelhaft höher als die MID-Werte, die bislang in AMNOG-Verfahren akzeptiert wurden. Durch die Anwendung des Richtmaßes würden fast alle bisher im AMNOG akzeptierten MID Ihre Gültigkeit verlieren.▪ Das Richtmaß verfolgt einen „one-size-fits-all“-Ansatz, der bestehenden Unterschiedlichkeiten von MIDs nicht gerecht wird, die für bestimmte Patientinnen und Patienten mit Erkrankungen in speziellen Fragebögen individuell verschieden sein können.▪ Das Richtmaß folgt nicht dem Entwicklungsansatz der internationalen Wissenschaft, die Bewertungsstandards von MIDs durch sinnvolle Qualitätskriterien zu verbessern. <p>Der vfa empfiehlt deshalb (2):</p> <p>1. Einzelfallprüfung statt „one-size-fits-all“</p> <p>Der vfa hält eine bedenkenlose Anwendung des generischen Richtmaßes („15%“) für nicht angebracht. Die Eignung des Richtmaßes sollte in G-BA-Bewertungen in jedem Einzelfall geprüft werden. Denn eine MID-Bewertung im „one-size-fits-all“-Ansatz wird den bekannten Unterschieden der Patientensicht auf bedeutsame Ergebnisse nicht gerecht. Zudem wird der Entwicklungsansatz der Wissenschaft zur</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verbesserung von Bewertungsstandards mittels sinnvoller Qualitätskriterien dabei außer Acht gelassen.</p> <p>2. Allgemein akzeptierter Katalog Bewertungskriterien</p> <p>Die Bestrebungen der wissenschaftlichen Gemeinschaft um verbesserte Bewertungskriterien sollten nicht ignoriert, sondern unterstützt werden. Ziel sollte ein allgemein akzeptierter Katalog von Bewertungskriterien sein, der eine angemessene Beurteilung der Zuverlässigkeit von MID erlaubt. Dieser sollte auf Grundlage der bisherigen Empfehlungen und im weiteren gemeinsamen Dialog aus Wissenschaft, Institutionen und Industrie entwickelt werden. Methoden zur Beurteilung von MID sollten erst dann geändert werden, wenn diese Diskussionen eine ausreichende Einigkeit erreicht haben.</p> <p>3. Verfahrenskonsistenz</p> <p>Bis zur Festlegung einer verbesserten und allgemein akzeptierten Methode sollten die bisher geltenden Bewertungsmaßstäbe nicht geändert werden. Deshalb sollten alle bisher als etabliert bzw. validiert akzeptierten MID aus Gründen der Verfahrenskonsistenz auch weiterhin vom G-BA herangezogen werden.</p> <p>Die im vorliegenden Verfahren vom IQWiG ausgeschlossenen Auswertungen für die patientenberichteten Endpunkte SGRQ und AQLQ-S anhand Responder-Analysen mit MID-Schwellen-werten von 4 Punkten bzw. 0,5 Punkten sollten deshalb vom G-BA auch herangezogen werden, da diese MID-Schwellenwerten für die Endpunkte SGRQ und AQLQ-S in zurückliegenden Verfahren vom G-BA bereits akzeptiert wurden.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die positiven Effekte sollten anhand der Anhebungsregel berücksichtigt werden</p> <p>Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Diesen leitet er u. a. anhand der Vorteile für die Asthmasymptomatik und Lebensqualität nach Anwendung der vom IQWiG vorgeschlagenen Anhebungsregel ab, um den Powerverlust durch die Verwendung der Teilpopulation der Zulassungsstudie auszugleichen. Das IQWiG sieht hierfür jedoch die Voraussetzungen als nicht erfüllt an. Die Bewertung zeigt damit wiederholt, dass die aktuellen Methoden der Nutzenbewertung unzureichend sind, um mit dem häufigen Problem des Powerverlusts und der Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen umzugehen, die sich aus den Anforderungen der AMNOG-Nutzenbewertung ergeben. Vor diesem Hintergrund sollte der G-BA die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studienpopulation auf die Teilpopulation prüfen und die positiven Ergebnisse der Studie in seiner Bewertung berücksichtigen.</p>	<p>Zur Anhebungsregel siehe vorherige Ausführungen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

1. vfa-Stellungnahme zum Entwurf der IQWiG „Allgemeinen Methoden“ Version 6.0 (31. Januar 2020) S. 5 ff.
2. vfa-Papier „Änderung des IQWiG-Methodenpapiers: Patientensicht im AMNOG in Gefahr“ (05. November 2020)

5.4 Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	07.12.2020
Stellungnahme zu	Indacaterolacetat/Glycopyroniumbromid/ Mometasonfuroat Enerzair® Breezhaler®
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 16.11.2020 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für die Wirkstoffkombination Indacaterolacetat/Glycopyroniumbromid/ Mometasonfuroat (Enerzair® Breezhaler®) im Anwendungsgebiet Asthma bronchiale.</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit Produkten in der Zulassung im entsprechenden Anwendungsgebiet nimmt GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG gemäß Kap. 5 §19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung.</p>	
<p>Einbindung von medizinisch-fachlichen Beratern und von Patientenorganisationen / Patientenvertretern</p> <p>Für die vorliegende Bewertung von Indacaterolacetat/Glycopyroniumbromid/ Mometasonfuroat (Enerzair® Breezhaler®) wurde eine medizinisch-fachliche Beratung durch die Einbindung eines externen Sachverständigen vom IQWiG vorgenommen.</p> <p>Zusätzlich wurden zur Bewertung Betroffene bzw. Patientenorganisationen eingebunden.</p> <p>GSK begrüßt die Einbindung von externen Sachverständigen und damit einhergehende Transparenz. Diese Vorgehensweise sieht GSK auch für zukünftige Bewertungsverfahren als empfehlenswert an.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studiendauer</p> <p>Auf S. 9 schreibt das IQWiG in seiner Bewertung: <i>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 Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.“</i></p> <p>GSK folgt der Einschätzung des IQWiG wonach in der vorliegenden Indikation RCTs mit einer Studiendauer von 24 Wochen herangezogen werden können, um einen Zusatznutzen abzuleiten.</p>	<p>Die Zustimmung wird zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Responderanalysen</p> <p>Auf S. 20 schreibt das IQWiG in seiner Bewertung: Anmerkung zu Responderanalysen zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität <i>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).“</i></p> <p>Das Vorgehen des IQWiG, die etablierten Schwellenwerte für SGRQ (4 Punkte) und AQLQ (0,5 Punkte) nicht anzuerkennen und stattdessen</p>	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ARGON mittels der Fragebögen <i>Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ-S)</i> und <i>St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)</i> erfasst. Der pharmazeutische Unternehmer legt für beide Endpunkte Responderanalysen für den Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,5 (AQLQ-S) bzw. 4 Punkten (SGRQ) vor.</p> <p>Die beiden Responsekriterien entsprechen nicht dem aktuellen methodischem Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0 veröffentlicht am 05.11.2020¹), welches unter Berücksichtigung eines derzeit fehlenden Standards zur Qualitätsbewertung von Studien zur klinischen Relevanz (MID) und zur Aussagekraft ermittelter MIDs ein Responsekriterium von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments (bei <i>post hoc</i> durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig erachtet, um eine für die Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Im Dossier liegen keine Auswertungen für dieses Responsekriterium vor.</p> <p>Unabhängig von der Fragestellung, welches Responsekriterium für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann, zeigt sich in der</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine pauschale MID-Schwelle von 15 % der theoretisch möglichen Skalenspannweite für diese Erhebungsinstrumente anzuwenden, ist aus Sicht von GSK wissenschaftlich nicht ausreichend begründet und daher für GSK nicht nachvollziehbar.</p> <p>Neben der Willkürlichkeit dieser Setzung bezweifeln wir die Sinnhaftigkeit einer pauschalen Schwelle. Für das in der Indikation Asthma sehr häufig verwendete Erhebungsinstrument Saint-George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) würde die Anwendung der 15 % Schwelle zu einem MID von 15 führen, da die Skalenspannweite 0-100 beträgt. Die wissenschaftlich etablierte und in bisherigen Nutzenbewertungsverfahren akzeptierte MID liegt jedoch bei einem Wert von 4.</p> <p>Bei der Bestimmung einer validen MID sollte im Einklang mit der dazu vorhandenen wissenschaftlichen Literatur auf ankerbasierte Verfahren zurückgegriffen werden, da diese Verfahren die von Patienten wahrgenommenen Veränderungen direkt abbilden.</p> <p>Die in bisherigen Verfahren verwendeten und vom G-BA für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Schwellenwerte für SGRQ und AQLQ von 4 bzw. 0,5 Punkten sollten in den Nutzenbewertungen weiterhin berücksichtigt werden.</p>	<p>Auswertung der Responderanalysen für den Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,5 (AQLQ-S) bzw. 4 Punkten (SGRQ) kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der relevanten Teilpopulation.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer wendet für die Auswertung der beiden Responderanalysen eine Anhebungsregel an, bei der der Behandlungseffekt in der relevanten Teilpopulation zum erhöhten Signifikanzniveau von 15 % getestet werden kann, sofern unter anderem ein statistisch signifikanter Unterschied zum Niveau von 5 % in der Gesamtpopulation der Studie vorliegt.</p> <p>Dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers wird jedoch unabhängig davon, ob die Voraussetzungen für die Anwendung der Anhebungsregel grundsätzlich als erfüllt angesehen werden können, nicht gefolgt. Für die Nutzenbewertung wird ausschließlich die zulassungskonforme Teilpopulation der Studie ARGON berücksichtigt. Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie, die auch die Daten der nicht zulassungskonformen Teilpopulation umfassen, werden nicht berücksichtigt. Für die Nutzenbewertung wird daher für den AQLQ-S und SGRQ die Auswertung der mittleren Veränderung gegenüber dem Studienbeginn herangezogen.</p> <p>Zusammenfassend zeigt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der mittleren Veränderung gegenüber Studienbeginn für den AQLQ-S und SGRQ jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.5 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Datum	30.11.2020
Stellungnahme zu	Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat - 2020-08-15-D-571
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In dem Gutachten des IQWiG vom 12.11.2020 wird unter dem Punkt 2.4.1. mitgeteilt, dass die vorgelegte Responder-Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht für die Dossierbewertung mit herangezogen wurde. Dieses wird damit begründet, dass nach Einschätzung des IQWiG ein Responder-Kriterium nur verwendet werden kann, wenn es mindestens 15 % der Skalenspannweite des Instruments entsprechen. Dabei wird auf ein Methodenwerk des Instituts verwiesen.</p> <p>Dieser Vorgehensweise entspricht nicht der wissenschaftlichen Praxis und ist für einen etablierten Fragebogen wie dem hier verwendeten St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) nicht adäquat. Nach Durchsicht des zitierten Methodenpapiers des IQWiG wird diese Vorgehensweise auch nicht durch wissenschaftliche Daten unterstützt oder neuer Berechnung oder Evaluation des SGRQ belegt. Vielmehr wird die verlangte Änderung von 15 % der Skalenspannweite durch die Extrapolation anderer Fragebögen und Symptomscores anderer Erkrankungen definiert wurde.</p> <p>Der SGRQ ist sehr gut wissenschaftlich untersucht und evaluiert worden. In mehreren methodischen Untersuchungen ist eine minimale klinisch relevante Änderung bei 4 Punkten Unterschied im Fragebogen klar belegt (1, 2). Diese minimale klinische Veränderung mit 4 Punkten ist sogar von amerikanischen „Food and Drug Administration“ (FDA) als Endpunkt anerkannt.</p> <p>Zitat aus “Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Use of the St. George’s Respiratory Questionnaire as a PRO Assessment Tool” (FDA März 2018)</p>	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ARGON mittels der Fragebögen <i>Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ-S)</i> und <i>St. George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ)</i> erfasst. Der pharmazeutische Unternehmer legt für beide Endpunkte Responderanalysen für den Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,5 (AQLQ-S) bzw. 4 Punkten (SGRQ) vor.</p> <p>Die beiden Responsekriterien entsprechen nicht dem aktuellen methodischem Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0 veröffentlicht am 05.11.2020¹), welches unter Berücksichtigung eines derzeit fehlenden Standards zur Qualitätsbewertung von Studien zur klinischen Relevanz (MID) und zur Aussagekraft ermittelter MIDs ein Responsekriterium von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments (bei <i>post hoc</i> durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig erachtet, um eine für die Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Im Dossier liegen keine Auswertungen für dieses Responsekriterium vor.</p> <p>Unabhängig von der Fragestellung, welches Responsekriterium für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann, zeigt sich in der Auswertung der Responderanalysen für den Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,5 (AQLQ-S) bzw. 4 Punkten (SGRQ) kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der relevanten Teilpopulation.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer wendet für die Auswertung der beiden Responderanalysen eine Anhebungsregel an, bei der der Behandlungseffekt in der relevanten Teilpopulation zum erhöhten Signifikanzniveau von 15 % getestet werden kann, sofern unter anderem</p>

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>“The minimum clinically important difference for the total score between patients and within-patient has been determined to be at least 4 units on the SGRQ scale (Jones 2002; Jones 2005). For the FDA, no evidence exists to support the use of other values.”</i></p> <p>Zusammenfassend muss daher konstatiert werden, dass in dem vorliegenden IQWiG Bericht wichtige Endpunkte (Responderanalyse zum Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität) nicht adäquat gewürdigt wurden. In dieser Analyse war ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Indacaterol/ Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat nachweisbar gewesen, der in dem aktuellen Bericht zu Unrecht komplett ignoriert wurde. Zur Einschätzung des Zusatznutzens sollte diese Analyse mit berücksichtigt werden.</p>	<p>ein statistisch signifikanter Unterschied zum Niveau von 5 % in der Gesamtpopulation der Studie vorliegt.</p> <p>Dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers wird jedoch unabhängig davon, ob die Voraussetzungen für die Anwendung der Anhebungsregel grundsätzlich als erfüllt angesehen werden können, nicht gefolgt. Für die Nutzenbewertung wird ausschließlich die zulassungskonforme Teilpopulation der Studie ARGON berücksichtigt. Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie, die auch die Daten der nicht zulassungskonformen Teilpopulation umfassen, werden nicht berücksichtigt. Für die Nutzenbewertung wird daher für den AQLQ-S und SGRQ die Auswertung der mittleren Veränderung gegenüber dem Studienbeginn herangezogen.</p> <p>Zusammenfassend zeigt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der mittleren Veränderung gegenüber Studienbeginn für den AQLQ-S und SGRQ jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Punkt 2.4.1. Anmerkungen zu Responderanalysen zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität Diese werden für die Dossierbewertung nicht herangezogen</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Adäquate Würdigung der Responderanalyse der SGRQ und dementsprechend neue Bewertung des Zusatznutzens</p>	<p>Siehe Ausführungen zum vorherigen Punkt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Jones, PW. Interpreting Thresholds for a Clinically Significant Change in Health Status in Asthma and COPD. *Eur Respir J* 2002, 19: 398–404
2. Jones, PW 2005. St George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD* 2005; 2:75–79

**5.6 Stellungnahme Priv.-Doz. Dr. med. Christian Geßner,
Pneumologisch/onkologisch/internistisches Studienzentrum, POIS Leipzig GbR**

Datum	06.12.2020
Stellungnahme zu	Indacaterolacetat/ Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat (Asthma)
Stellungnahme von	<i>Priv.-Doz. Dr. med. Christian Geßner</i> niedergelassen in Leipzig seit 2007 Pneumologische Praxis/ Pneumologisch/onkologisch/internistisches Studienzentrum POIS Leipzig GbR Tauchaer Straße 12 in 04357 Leipzig <i>ch.gessner@web.de</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Christian Geßner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG kommt in seiner Dossierbewertung vom 12.11.2020 zum Schluss (Seite 6), dass ein Zusatznutzen einer fixkombinierten inhalativen Triple-Therapie mit Indacaterolacetat/ Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat bei Asthma nicht belegt sei.</p> <p>Dieser Aussage kann nicht zugestimmt werden und ist nicht nachvollziehbar:</p> <p>(1)</p> <p>Fehleinschätzung bzw. Nicht-Anerkennung der wissenschaftlich akzeptierten MCID-Werte:</p> <p>Im Dossier wird ausgeführt:</p> <p>„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.</p> <p>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).“</p> <p>„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</p>	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ARGON mittels der Fragebögen <i>Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ-S)</i> und <i>St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)</i> erfasst. Der pharmazeutische Unternehmer legt für beide Endpunkte Responderanalysen für den Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,5 (AQLQ-S) bzw. 4 Punkten (SGRQ) vor.</p> <p>Die beiden Responsekriterien entsprechen nicht dem aktuellen methodischem Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0 veröffentlicht am 05.11.2020¹), welches unter Berücksichtigung eines derzeit fehlenden Standards zur Qualitätsbewertung von Studien zur klinischen Relevanz (MID) und zur Aussagekraft ermittelter MIDs ein Responsekriterium von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments (bei <i>post hoc</i> durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig erachtet, um eine für die Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Im Dossier liegen keine Auswertungen für dieses Responsekriterium vor.</p> <p>Unabhängig von der Fragestellung, welches Responsekriterium für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann, zeigt sich in der Auswertung der Responderanalysen für den Anteil an Patienten mit einer</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Christian Geßner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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.“</p> <p>Anmerkung: Die in der ARGON-Studie durchgeführten Responder-Analyse entspricht den wissenschaftlich akzeptierten und validierten MCID-Werten (MCID: „Minimal clinically important difference“) des AQLQ (0,5 Punkte) und SGRQ (4 Punkte). Die seitens des IQWiG kürzlich vorgenommene und im weiteren Verlauf beschlossene Veränderung der entsprechenden Werte, ist wissenschaftlich inakzeptabel und nicht nachvollziehbar. Es ist schwierig nachvollziehbar, dass medizinisch eine international anerkannte Validierung gefordert und notwendig ist, hinsichtlich der dargestellten Neubewertung ein Beschluss auf nationaler Ebene ohne gleiche internationale Validierung zur Anerkennung ausreichend erscheint, der aus Sicht des Mediziners als nicht nachvollziehbar eingestuft werden muss. Es wirkt aus Sicht des Mediziners schwierig zu verstehen, dass aller Erkenntnisse und Ergebnisse hinsichtlich der bekannten MCID's auch aus anderen Studien somit in Frage gestellt werden müssten. Darüber hinaus entspricht die seitens des IQWiG 15% vorgeschlagene Skalenspannweite nicht der aus ärztlicher Sicht gesehenen medizinischen Realität. Es scheint seitens des IQWiG die Fehlannahme zu bestehen, dass die MCID eine <i>deutliche</i> klinische Besserung abbilden soll: vielmehr aber bildet sie die Veränderung ab, die der Patient <i>gerade so</i> als Veränderung spüren kann. Somit sind die MCID-Werte für den AQLQ (0,5 Punkte) und SGRQ (4 Punkte) seit Langem akzeptiert und validiert. Deren Einsatz ist</p>	<p>Verbesserung um mindestens 0,5 (AQLQ-S) bzw. 4 Punkten (SGRQ) kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der relevanten Teilpopulation.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer wendet für die Auswertung der beiden Responderanalysen eine Anhebungsregel an, bei der der Behandlungseffekt in der relevanten Teilpopulation zum erhöhten Signifikanzniveau von 15 % getestet werden kann, sofern unter anderem ein statistisch signifikanter Unterschied zum Niveau von 5 % in der Gesamtpopulation der Studie vorliegt.</p> <p>Dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers wird jedoch unabhängig davon, ob die Voraussetzungen für die Anwendung der Anhebungsregel grundsätzlich als erfüllt angesehen werden können, nicht gefolgt. Für die Nutzenbewertung wird ausschließlich die zulassungskonforme Teilpopulation der Studie ARGON berücksichtigt. Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie, die auch die Daten der nicht zulassungskonformen Teilpopulation umfassen, werden nicht berücksichtigt. Für die Nutzenbewertung wird daher für den AQLQ-S und SGRQ die Auswertung der mittleren Veränderung gegenüber dem Studienbeginn herangezogen.</p> <p>Zusammenfassend zeigt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der mittleren Veränderung gegenüber Studienbeginn für den AQLQ-S und SGRQ jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Christian Geßner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aus medizinischer Sicht richtig und sinnvoll und wurde als prädefinierte Auswertung in der ARGON-Studie folgerichtig zum Einsatz gebracht. Gemäß der wissenschaftlich korrekten Analyse der validierten MCID-Werte ergab sich eine Überlegenheit der fixkombinierten Triple-Therapie im Vergleich zur bisherigen freien Triple-Therapie.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der GBA sollte sich dieser Einschätzung anschließen und den dargestellten Zusatznutzen anerkennen.</p>	
<p>(2) Mehrwert eines einzelnen Inhalators</p> <p>In der ARGON-Studie wurden in der Vergleichstherapie (Fluticason/Salmeterol plus Tiotropium) zwei völlig unterschiedliche Inhalatoren eingesetzt: der Discus (Pulverinhalator) und der Respimat (Aerosol). Dies entspricht der aktuellen klinischen Praxis. Jedoch bedürfen beide Inhalatoren einer völlig unterschiedlichen Inhalationstechnik (Discus: zügiger und starker Sog; Respimat: langsamer und sanfter Sog, zudem parallele Auslösung des Inhalators. Die Umsetzung der korrekten Inhalation ist einer aus Sicht des niedergelassenen Pneumologen eminent wichtig und zu mindestens der Hälfte vom Therapieerfolg abhängig. An Fehlern bei vor allem unterschiedlicher Inhalationstechnik scheitert der Therapieerfolg bei Patienten. Generell machen schon mehr als 40% aller Patienten kritische Inhalationsfehler, bei Verordnung zwei unterschiedliche Inhalationssysteme ist von einer deutlich höheren Fehlerquote auszugehen. Die fixkombinierte Triple-Therapie mit Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat via Breezhaler hat den Vorteil, dass der Patient nur einen Inhalator nutzt und auch nur auf einen Inhalator geschult werden muss. Somit ist davon auszugehen, dass der</p>	<p>Der Zusatznutzen wird anhand von patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet.</p> <p>Für die Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind, liegen Ergebnisse aus der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie ARGON zur Mortalität, zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu der Behandlung mit Salmeterol/Fluticason und Tiotropium vor.</p> <p>Es zeigen sich in keiner Endpunktkategorie signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Christian Geßner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anteil an Patienten mit kritischen Inhalationsfehlern bei Triple-Fixkombinationstherapie mit einem Inhalator geringer sein wird als in der freien Kombination mit zwei völlig unterschiedlichen Inhalatoren.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der GBA sollte sich diesen aus der klinischen Versorgung sehr relevanten Zusatznutzen anerkennen und in die Wertung einfließen lassen.</p>	<p>Ein Zusatznutzen für die Wirkstoffkombination Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat für erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind, ist gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Salmeterol/ Fluticason und Tiotropium folglich nicht belegt.</p>
<p>Zusammenfassung:</p> <p>In Zusammenschau aller Punkte ist festzustellen, dass die Triple-Fixkombinations-Therapie mit Indacaterolacetat/ Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat eine Überlegenheit bezüglich des AQLQ und des SGRQ bezüglich der Standard-Therapie nachgewiesen hat. Darüber hinaus besteht der Vorteil weniger Inhalationsfehler aufgrund eines Devices für den Patienten. Somit besteht ein mehrfacher Zusatznutzen der hier geprüften inhalativen Triple-Therapie bezüglich der bisherigen Standardtherapie.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG kommt aus meiner Einschätzung in seiner Dossierbewertung zur Fehleinschätzung, dass ein Zusatznutzen von Indacaterolacetat/ Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat bei Asthma nicht belegt sei.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Siehe Ausführungen zu den vorherigen Punkten.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Christian Geßner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ich empfehle dem Gemeinsamen Bundesausschuß, für Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat einen Zusatznutzen bei Asthma zuzuerkennen.</p> <p>PD Dr. Christian Geßner</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Literaturverzeichnis

5.7 Stellungnahme Prof. Dr. Marek Lommatzsch, Universitätsmedizin Rostock

Datum	07.12.2020
Stellungnahme zu	Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat (Asthma)
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Marek Lommatzsch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Marek Lommatzsch, Universitätsmedizin Rostock

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG kommt in seiner Dossierbewertung vom 12.11.2020 zum Schluß, dass ein Zusatznutzen einer fixkombinierten inhalativen Triple-Therapie mit Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat von bei Asthma nicht belegt sei.</p> <p>Dieser Fehlschluß beruht</p> <p>(1) auf einer Fehleinschätzung und fehlenden Akzeptanz der wissenschaftlich akzeptierten MCID-Werte,</p> <p>(2) auf einer Außerachtlassung der geringeren ICS-Exposition der Patienten bei dieser Triple-Therapie im Vergleich zur Standardtherapie, und</p> <p>(3) auf einer Außerachtlassung des Mehrwertes einer Inhalation aller Medikamente über nur einen Inhalator (statt über unterschiedliche Inhalationssysteme)</p>	
<p>Ad 1. Fehleinschätzung und fehlende Akzeptanz der wissenschaftlich akzeptierten MCID-Werte:</p> <p>Die in der ARGON-Studie¹ durchgeführten Responder-Analysen beruhen auf wissenschaftlich akzeptierten und validierten MCID-Werten (MCID: „Minimal clinically important difference“) des AQLQ (0,5 Punkte) und SGRQ (4 Punkte). Das IQWiG hat vor Kurzem willkürlich diese Werte verändert, auf 15 % der Skalenspannweite eines Instruments. Diese willkürliche Veränderung entbehrt nicht nur der wissenschaftlichen Grundlage, sondern basiert auch auf der Fehlannahme, dass eine MCID eine <i>deutliche</i> klinische Besserung abbilden sollte: vielmehr bildet aber die MCID die Veränderung ab, die der Patient <i>gerade so</i> als Veränderung spüren kann. Diese MCID-Werte sind für den AQLQ (0,5 Punkte) und SGRQ (4 Punkte) seit Langem akzeptiert und validiert, und kamen daher</p>	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ARGON mittels der Fragebögen <i>Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ-S)</i> und <i>St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)</i> erfasst. Der pharmazeutische Unternehmer legt für beide Endpunkte Responderanalysen für den Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,5 (AQLQ-S) bzw. 4 Punkten (SGRQ) vor.</p> <p>Die beiden Responsekriterien entsprechen nicht dem aktuellen methodischem Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0 veröffentlicht am 05.11.2020¹), welches unter Berücksichtigung eines derzeit fehlenden Standards zur Qualitätsbewertung von Studien zur klinischen Relevanz (MID) und zur Aussagekraft ermittelter MIDs ein Responsekriterium von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments (bei <i>post hoc</i> durchgeführten Analysen genau 15 % der</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Marek Lommatzsch, Universitätsmedizin Rostock

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>als prädefinierte Auswertung in der ARGON-Studie folgerichtig zum Einsatz. Gemäß der wissenschaftlich korrekten Analyse der validierten MCID-Werte ergab sich eine Überlegenheit der fixkombinierten Triple-Therapie im Vergleich zur bisherigen freien Triple-Therapie.</p>	<p>Skalenspannweite) als notwendig erachtet, um eine für die Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Im Dossier liegen keine Auswertungen für dieses Responsekriterium vor.</p> <p>Unabhängig von der Fragestellung, welches Responsekriterium für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann, zeigt sich in der Auswertung der Responderanalysen für den Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,5 (AQLQ-S) bzw. 4 Punkten (SGRQ) kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der relevanten Teilpopulation.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer wendet für die Auswertung der beiden Responderanalysen eine Anhebungsregel an, bei der der Behandlungseffekt in der relevanten Teilpopulation zum erhöhten Signifikanzniveau von 15 % getestet werden kann, sofern unter anderem ein statistisch signifikanter Unterschied zum Niveau von 5 % in der Gesamtpopulation der Studie vorliegt.</p> <p>Dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers wird jedoch unabhängig davon, ob die Voraussetzungen für die Anwendung der Anhebungsregel grundsätzlich als erfüllt angesehen werden können, nicht gefolgt. Für die Nutzenbewertung wird ausschließlich die zulassungskonforme Teilpopulation der Studie ARGON berücksichtigt. Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie, die auch die Daten der nicht zulassungskonformen Teilpopulation umfassen, werden nicht berücksichtigt. Für die Nutzenbewertung wird daher für den AQLQ-S und SGRQ die Auswertung der mittleren Veränderung gegenüber dem Studienbeginn herangezogen.</p> <p>Zusammenfassend zeigt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der mittleren Veränderung gegenüber</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studienbeginn für den AQLQ-S und SGRQ jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.
<p>Ad 2. Außerachtlassung der geringeren ICS-Exposition der Patienten bei dieser Triple-Therapie im Vergleich zur Standardtherapie:</p> <p>Bei der in der ARGON-Studie¹ geprüften Fixkombinierten Triple-Therapie mit Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat kommt als „Hochdosis“ eine ICS-Dosierung von 160 µg Mometasonfuroat / Tag zum Einsatz (dies entspricht einer Dosis von 136 µg Mometasonfuroat / Tag, welche das Mundstück bei dieser Triple-Therapie verläßt). Aufgrund der hohen Wirksamkeit wird diese Dosis in der Triple-Therapie aus Sicht der klinischen Wirkung als Hochdosis bezeichnet, seitens der real in den Atemwegen deponierten Dosis ist die Dosis jedoch nur etwas höher als die mittlere ICS-Dosierung der entsprechenden ICS/LABA-(Mometasonfuroat/Indacaterolacetat)-Therapie (abgemessene Dosis im Inhalator: 160 µg; Dosis, welche das Mundstück verläßt: 127,5 µg). Der Mometason-Höchstdosis via Twisthaler (800 µg, siehe NVL 2020²) entspricht einer Mometason-Dosis von 320 µg/Tag via Breezhaler³. Dieser ICS-Höchstdosis entspricht auch die Fluticason-Dosis von 1000µg/Tag via Discus, welche im Vergleichsarm zum Einsatz kam. Somit wird klar, dass die Patienten bei der fixkombinierten Triple-Therapie mit Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat eine geringere ICS-Exposition haben als Patienten mit der bisherigen Standardtherapie Fluticason/Salmeterol plus Tiotropium. Hochdosierte ICS könnten erhebliche lokale und systemische Nebenwirkungen haben, und entsprechen einer oralen Therapie mit bis zu 5 mg Prednisolon/Tag^{4,5}.</p>	<p>Der Zusatznutzen wird anhand von patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet.</p> <p>Für die Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind, liegen Ergebnisse aus der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie ARGON zur Mortalität, zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu der Behandlung mit Salmeterol/Fluticason und Tiotropium vor.</p> <p>Es zeigen sich in keiner Endpunktkategorie signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Ein Zusatznutzen für die Wirkstoffkombination Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat für erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind, ist</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Marek Lommatzsch, Universitätsmedizin Rostock

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine geringe ICS-Exposition ist daher aufgrund der geringeren ICS-Nebenwirkung eine erheblicher Zusatznutzen für die Patienten mit Asthma.</p>	<p>gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Salmeterol/ Fluticason und Tiotropium folglich nicht belegt.</p>
<p>Ad 3. Außerachtlassung des Mehrwertes einer Inhalation aller Medikamente über nur einen Inhalator:</p> <p>In der ARGON-Studie ¹ wurden in der Vergleichstherapie (Fluticason/Salmeterol plus Tiotropium) zwei völlig unterschiedliche Inhalatoren eingesetzt: der Discus (Pulverinhalator) und der Respimat (Aerosol), dies ist in der klinischen Praxis bis heute oft der Fall. Beide Inhalatoren bedürfen jedoch einer völlig unterschiedlichen Inhalationstechnik (Discus: zügiger und starker Sog; Respimat: langsamer und sanfter Sog, zudem parallele Auslösung des Inhalators): an dieser unterschiedlichen Inhalationstechnik scheitern Patienten oft. Generell machen schon mehr als 40% aller Patienten kritische Inhalationsfehler ⁶, bei Verordnung zweier unterschiedlicher Inhalationssysteme ist von einer deutlich höheren Fehlerquote auszugehen. Die fixkombinierte Triple-Therapie mit Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat via Breezhaler hat den Vorteil, dass der Patient nur eine Art Inhalator nutzen muss und auch nur auf einen Inhalator geschult werden muss. Somit ist davon auszugehen, dass der Anteil an Patienten mit kritischen Inhalationsfehlern bei Triple-Fixkombinationstherapie mit einem Inhalator geringer sein wird als in der freien Kombination mit zwei völlig unterschiedlichen Inhalationssystemen.</p>	<p>Siehe Ausführungen zu den vorherigen Punkten.</p>
<p>Zusammenfassung:</p> <p>In Zusammenschau aller Punkte muss festgestellt werden, dass die Triple-Fixkombinations-Therapie mit IndacaterolacetatGlycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat nicht nur eine Überlegenheit bezüglich des</p>	<p>Siehe Ausführungen zu den vorherigen Punkten.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Marek Lommatzsch, Universitätsmedizin Rostock

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
AQLQ und des SGRQ bezüglich der Standard-Therapie nachgewiesen hat, sondern dass aufgrund geringerer ICS-Exposition und geringerer Inhalationsfehler auch weitere Vorteile für den Patienten bestehen. Somit besteht ein mehrfacher Zusatznutzen der hier geprüften inhalativen Triple-Therapie bezüglich der bisherigen Standardtherapie. Prof. Dr. Marek Lommatzsch	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Marek Lommatzsch, Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Das IQWiG kommt in seiner Dossierbewertung zur Fehleinschätzung, dass ein Zusatznutzen von Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat bei Asthma nicht belegt sei.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Ich empfehle dem Gemeinsamen Bundesausschuß, Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat einen erheblichen Zusatznutzen bei Asthma zuzuerkennen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gessner C, Kornmann O, Maspero J, 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.
2. Lommatzsch M, Buhl R, Korn S. The Treatment of Mild and Moderate Asthma in Adults. *Dtsch Arztebl Int* 2020;117:434-44.
3. Buhl R, Tanase AM, Hosoe M, et al. A randomized, double-blind study to compare the efficacy and safety of two doses of mometasone furoate delivered via Breezhaler® or Twisthaler® in patients with asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2020;62:101919.
4. Majiers I, Kearns N, Harper J, Weatherall M, Beasley R. Oral steroid-sparing effect of high-dose inhaled corticosteroids in asthma. *Eur Respir J* 2020;55.
5. Beasley R, Harper J, Bird G, Majiers I, Weatherall M, Pavord ID. Inhaled Corticosteroid Therapy in Adult Asthma. Time for a New Therapeutic Dose Terminology. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:1471-7.
6. Chrystyn H, van der Palen J, Sharma R, et al. Device errors in asthma and COPD: systematic literature review and meta-analysis. *NPJ primary care respiratory medicine* 2017;27:22.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

**hier: Wirkstoffkombination Indacatero-
lacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat (D-571)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 21. Dezember 2020
von 11:00 Uhr bis 12:02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Eichinger
Herr Dr. Diwischek
Herr Dr. Wasmuth
Herr Dr. Berschneider

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Chiesi GmbH:**

Frau Dr. Reimann
Herr Dr. Rellin

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Wolf
Frau Hermsen

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP):**

Herr Prof. Taube

Angemeldeter Teilnehmer des **Pneumologisch/onkologisch/internistischen Studienzentrums POIS Leipzig GbR:**

Herr PD Dr. Geßner

Angemeldeter Teilnehmer der **Universitätsmedizin Rostock:**

Herr Prof. Dr. Lommatzsch

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben heute Anhörungen, aktuell das Dossier 571, zu dem Stellung genommen haben zum einen Novartis als pharmazeutischer Unternehmer, die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, klinische Sachverständige, Herr Privatdozent Dr. Geßner vom POIS Leipzig, Herr Professor Lommatzsch von der Unimedizin Rostock, Chiesi GmbH, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG und der vfa. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. November dieses Jahres.

Ich muss zunächst, da wir wieder ein Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Für Novartis Pharma GmbH müssten Frau Dr. Eichinger, Herr Dr. Diwischek, Herr Dr. Wasmuth und Herr Dr. Berschneider da sein, dann müsste Herr Professor Taube von der DGP zugeschaltet sein, Herr Dr. Geßner vom POIS Leipzig. Herr Professor Lommatzsch fehlt wahrscheinlich, ich frage aber noch mal: Herr Lommatzsch? Nein, er ist nicht da, er hatte auch keine Rückmeldung gegeben. Dann müssten da sein Frau Dr. Reimann und Herr Dr. Rellin von Chiesi, Frau Wolf und Frau Hermsen von GlaxoSmithKline und Herr Dr. Rasch vom vfa. – Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Ich sehe keinen.

Dann begrüße ich Sie nochmals alle ganz herzlich. – Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zum Wirkstoff oder zur Kombination und insbesondere zur Dossierbewertung des IQWiG vom 12. November dieses Jahres darzustellen. Danach würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer?

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Das mache ich, Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Herr Wasmuth, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung zur heutigen Anhörung zur Dreifachkombination aus Indacaterol, Glycopyrronium und Mometason. Zu Beginn möchte ich zunächst die heutigen Teilnehmer für Novartis vorstellen. Für die Statistik ist heute Birte Eichinger dabei, Herr Korbinian Berschneider vertritt die Medizin, Florian Diwischek die Fragen rund um die Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, und mein Name ist Timo Wasmuth; ich bin mit meinem Team verantwortlich für die Dossiers bei Novartis.

Der G-BA bewertet heute das Arzneimittel Enerzair, eine inhalative Dreifachkombination aus Indacaterol, Glycopyrronium und Mometason für Patienten mit schwerem Asthma. Wir alle sind sicher mit der Indikation Asthma vertraut. Ich möchte nur zwei Dinge zu Beginn hervorheben, auf der einen Seite die Patienten im Anwendungsgebiet. Das sind Patienten, die hochdosierte Standardmedikation nehmen. Sie haben deutliche Einschränkungen in ihrer Lebensqualität, und sie haben alle eine Vorgeschichte mit Exazerbationen. Auf der anderen Seite die Studie, über die wir heute reden müssen: die ARGON-Studie. Die ARGON-Studie hatte die Lebensqualität als primären Endpunkt, und sie wurde in kontinuierlicher Beratung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss als AMNOG-Studie aufgesetzt, also zusätzlich zu den Zulassungsstudien. Lassen Sie mich Bezug auf den Bericht des IQWiG nehmen. Ich möchte hier auf drei Punkte eingehen; zunächst als ersten Punkt die klinischen Relevanzschwellen

und damit die Berücksichtigung der Verbesserung der Lebensqualität der Patienten; als zweiten Punkt den Evidenztransfer, den wir angewandt haben, und als dritten Punkt die Verbesserung der Symptomatik der Patienten.

Lassen Sie mich zum ersten Punkt kommen, den Ergebnissen zur Verbesserung der Lebensqualität und den damit verbundenen klinischen Relevanzschwellen: Wir haben hier sicher einen besonderen Fall. Die Lebensqualität wurde nämlich sogar als primärer Endpunkt über zwei Fragebögen erhoben, über den AQLQ und den SGRQ. Die Lebensqualitätsendpunkte waren auch Gegenstand der Beratung mit dem G-BA. Die Frage, die jetzt aufgeworfen ist: Ab welchem Schwellenwert zeigt sich nun die Relevanz für die Patienten? Uns sind hier drei Aspekte wichtig. Zum einen sind die im Dossier verwendeten Schwellenwerte in der Literatur beschrieben und auch validiert. In anderen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung hat der G-BA diese Endpunkte und die damit verbundenen Schwellen bereits akzeptiert. Und: Für die Auswertung in diesem Dossier waren die entsprechenden Schwellenwerte präspezifiziert. Im Ergebnis zeigt sich, dass beim AQLQ signifikant mehr Patienten unter der Gabe von Enerzair eine Verbesserung in ihrer Lebensqualität erfuhren; beim SGRQ ist der Effekt sogar noch deutlicher.

Ich komme zum zweiten Punkt, dem Evidenztransfer. Blickt man auf die gesamte Studie, sieht man zunächst einen signifikanten Vorteil für Patienten mit Enerzair. Die Zulassung erfolgte jedoch fokussierter. Deshalb haben wir auch die relevante Teilpopulation im Dossier dargestellt. Im Kern stellt sich nun die Frage, ob die Ergebnisse der Gesamtpopulation auch auf die Teilpopulation übertragen werden können. ... (akustisch unverständlich) hat gezeigt, dass dies möglich ist. Zunächst die Grundvoraussetzungen: Wir brauchen signifikante und relevante Vorteile in der Gesamtpopulation; diese liegen vor. Zudem: Die Teilpopulation und die Gesamtpopulation sind hinsichtlich der Patientenmerkmale vergleichbar. Hier gab es noch offene Fragen; die wir mit der Stellungnahme nachgereicht haben. Besonders wichtig: die Effektrichtung. Die Effektrichtung ist jeweils gleich, teils sind die Effekte sogar numerisch identisch. Zusammengefasst: Die Kriterien für einen Evidenztransfer sind in diesem Fall voll erfüllt.

Ein dritter Punkt ist uns noch wichtig. Wir haben von Klinikern gelernt, dass für Patienten mit schwerem Asthma jeder Tag ohne Beschwerden ein gewonnener Tag ist. In der ARGON-Studie führten die Patienten systematisch Tagebücher zur Dokumentation ihrer Symptome, zum Beispiel zu Hustenanfällen oder zur beschwerlichen Kurzatmigkeit. Im Ergebnis zeigt sich: Die Anzahl der symptomfreien Tage, also der gewonnenen Tage, war bei Patienten mit Enerzair signifikant höher als bei Patienten mit der Standardtherapie. Wir haben weitere Informationen zu den Auswertungen nachgereicht.

Lassen Sie mich zusammenfassen: Drei Endpunkte zeigen den Zusatznutzen von Enerzair: der AQLQ, der SGRQ – beides für Vorteile in der Lebensqualität – und die gewonnenen Tage ohne Beschwerden. Die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer sind bei Enerzair erfüllt. Die Relevanzschwellen bei der Lebensqualität sind adäquat, damit also auch der Zusatznutzen für die Patienten mit stark symptomatischem unkontrolliertem Asthma. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Wasmuth, für diese Einführung. – Meine erste Frage, bevor ich das Fragerecht an die Bänke und die PatV gebe, geht an die beiden Kliniker. Herr Wasmuth hat gerade über die Relevanz der Schwellenwerte

zur Lebensqualität ausgeführt und gesagt, aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers seien die hier gezeigten Veränderungen für den Patienten relevant. Ich habe eine ganz banale Frage an Sie beide: Könnten Sie uns aus klinischer Sicht einmal verdeutlichen, was eine Verbesserung um 0,5 Punkte beim AQLQ – der einen Wertebereich von 1 bis 7 hat – und um 4 Punkte beim SGRQ – der einen Wertebereich von 0 bis 100 hat –, ganz konkret für den Patienten bedeutet? Herr Wasmuth hat noch auf die Patiententagebücher rekurriert, wo es um die Anzahl beschwerdefreier Tage geht. Aber mir fehlt jetzt ein wenig aus der Praxis das Vorstellungsvermögen, was 0,5 beim AQLQ und 4 Punkte beim SGRQ bedeuten. Vielleicht fangen wir mit Herrn Taube an und danach Herrn Geßner. – Herr Professor Taube, könnten Sie dazu etwas sagen?

Herr Prof. Taube (DGP): Ja, dazu kann ich etwas sagen. – Das Problem dabei ist, dass das vom Ausgangswert abhängt. Das sind Fragebögen, die bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen, also Verengung der Atemwege, eingesetzt werden. Es ist so, dass dort Veränderungen bei Patienten mit sehr schwerer Erkrankung, aber auch bei Patienten mit leichter Erkrankung nachweisbar sind. Dann können 4 Punkte etwas ganz anderes bedeuten. Ich glaube, der wichtige Punkt dabei ist, dass das wirklich Instrumente sind, die lange schon in der Pneumologie etabliert und auch sehr gut validiert sind. Die Validierungsstudien haben 2000 stattgefunden. Ganz besonders für den SGRQ ist das ein Instrument, das sehr häufig in pharmakologischen Studien, aber auch in nicht pharmakologischen Studien eingesetzt wird und wo es wirklich eine gute Menge an Literatur gibt, die ganz klar sagt: Die minimal clinically important difference, also der Unterschied, den der Patient noch merkt, liegt bei 4 Punkten. Das ist etwas, was international in den Fachgesellschaften und auch von anderen Behörden, wie zum Beispiel der FDA, ganz klar als Endpunkt anerkannt ist.

Deshalb war ein Kritikpunkt, den wir als Fachgesellschaft gemacht haben, dass sozusagen jetzt auf eigenen Untersuchungen des IQWiG, die sich aber nicht spezifisch mit diesen Fragebögen beschäftigen, prinzipiell gesagt wird: Okay, der Unterschied muss bei 15 Prozent von der Spannbreite liegen. Wie gesagt, insbesondere für den SGRQ gibt es sehr viel Literatur, die ganz klar belegt: 4 Punkte sind ein Unterschied, den der Patient merkt. Das ist die minimal clinically important difference. Das ist nicht der maximale Unterschied, sondern das, was der Patient sozusagen gerade noch merkt. Aber es ist – jetzt in die Klinik übertragen – ein Unterschied, ob Sie jemanden haben, der sauerstoffpflichtig ist und dann mit einem Rollator herumläuft, oder jemanden, der noch einigermaßen gut körperlich aktiv ist und im Leben steht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Taube. – Vielleicht ergänzend Herr Dr. Geßner. Dann habe ich Herrn Berschneider vom pU dazu und Frau Wieseler. – Herr Geßner.

Herr Dr. Geßner (POIS Leipzig): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich kann das, was Herr Professor Taube gesagt hat, eigentlich nur unterstreichen. Es ist wirklich sehr patientenindividuell und es ist sicher – das müssen wir einmal kritisch in dem Raum sagen –, dass wir als Pneumologen oder als Ärzte sagen: Wenn diese 4 nicht erreicht wird, sondern wir nur einen Unterschied von 2 oder 3 sehen, dass wir dann selbstkritisch sagen: Okay, das ist ein Signal, aber nicht das Signal, das wir uns vorstellen. Was heißt das für den Patienten im Einzelnen? Das heißt im Endeffekt, dass er bei einer täglichen Belastung, wo er eine Limitation

hat, wo er sein Notfallspray braucht, es plötzlich nicht mehr braucht oder den Alltag besser meistern kann. Vor allem ist wichtig, dass man nachts nicht mehr aufwacht und irgendwelche Probleme und Schwierigkeiten hat, was für den Gesamtverlauf sicher auch wichtig ist. Das sind sehr patientenindividuelle Unterschiede, und die kann man nicht auf eine allgemeine Formel bringen. Es ist aber, denke ich, ganz wichtig, dass wir es geschafft haben, vor allem mit diesen Fragebögen – ich finde die Validierungen, das ist das, was Herr Professor Taube auch sagte, ganz wichtig –, dass wir in der Lage waren, das für unser Fachgebiet auf eine wissenschaftliche Basis zu stellen und dass wir dort wirklich einen Unterschied sehen. Das sind also bessere Alltagsbewältigung, weniger Krankheitstage, besser Zurechtkommen, bessere Leistungsfähigkeit, mehr ein normales Leben. Wenn dort diese minimale important difference von 4 erreicht ist, war das für uns eigentlich schon ein deutliches Signal an der Stelle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Geßner. – Jetzt habe ich noch Herrn Berschneider für den pU, dann Frau Wieseler vom IQWiG und Frau Wenzel-Seifert für die Kassenärztliche Bundesvereinigung. – Herr Berschneider, bitte schön.

Herr Dr. Berschneider (Novartis): Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich möchte kurz ergänzen: Auch für uns ist die patientenrelevante Responderschwelle besonders wichtig, natürlich muss der Unterschied spürbar sein. Wie Herr Taube und Herr Geßner schon gesagt haben, ist das in der Literatur aus der evidenzbasierten Validierung für diese Fragebögen gegeben. Die Schwellen sind hier aus Patientensicht, aus Klinikersicht und auch ... (akustisch unverständlich) spürbar validiert.

Ich möchte noch einen Punkt hervorheben: Dieser spürbare Unterschied wird auch dann besonders deutlich, wenn wir uns Szenarien für Patienten mit entsprechenden Unterschieden anschauen. Das geht besonders gut beim St. George's Respiratory Questionnaire, der aus vielen dichotomen Fragen besteht, die man ganz präzise mit Ja oder Nein beantworten und Szenarien bilden kann: Was ist ein Unterschied, wenn man hier Ja oder Nein angibt? Auch der Entwickler des St. George's Fragebogens, Paul Jones, hat für die repräsentative Verbesserung von 4 Punkten Szenarien aufgezeigt. Es kann zum Beispiel für einen Patienten bedeuten, dass in einem Szenario der Schlaf nicht mehr gestört ist, der Patient Tennis spielen kann und sich nicht mehr so viel in der Öffentlichkeit für Husten- und Atemgeräusche schämen muss. Auch diese Szenarien zeigen, dass es spürbare Effekte sind. Deshalb haben wir hier durchaus eine angemessene und auch anerkannte Responderschwelle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese ergänzende Erläuterung, Herr Berschneider. – Jetzt Frau Wieseler vom IQWiG, dann Frau Wenzel-Seifert von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. – Frau Dr. Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich glaube, was wir hier diskutieren, ist, wie wir mit einer Änderung im Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse umgehen, was die Datenerhebung von patientenberichteten Endpunkten angeht und insbesondere, wie wir damit umgehen, dass wir diese sogenannten minimal important differences in MIDs bestimmen wollen, um die Daten so auswerten zu können, dass wir sie auch interpretieren können. Ihre Frage an die Kliniker hat sehr schön gezeigt, dass es in der Tat schwierig ist, sich vorzustellen, was es für einen Patienten bedeutet, wenn er auf einer solchen Skala eine Änderung von 0,5 Punkten erfährt.

In den letzten fünf bis zehn Jahren haben diese patientenberichteten Endpunkte an Bedeutung gewonnen, sicherlich auch, weil sie in Verfahren wie diesem verstärkt eingesetzt werden und weil sie uns helfen, besser zu verstehen, was diese Behandlungen tatsächlich für die Patienten bringen. Ich sage mal: Seit etwa 2015 diskutiert die wissenschaftliche Community diese Frage der MIDs zunehmend kritisch. Wir haben das auch in diesem Gremium schon wiederholt adressiert. Das Problem, das wir mit diesem Verfahren sehen, ist, dass diese MIDs – auch das haben die Kliniker bestätigt – von vielen Faktoren abhängen. Sie können davon abhängen, wie schwer die Erkrankung ist, sie können von Ausgangswerten abhängen, sie können davon abhängen, ob ich eine Verbesserung oder eine Verschlechterung erfahre. Das heißt, so ganz trivial ist das nicht.

Es gibt schon seit einer ganzen Weile eine Reihe von Gruppen, die sich intensiv mit diesem Thema auseinandersetzen. In der letzten Woche gab es eine Publikation im *Journal of Clinical Epidemiology* dazu, in der diese Gruppen ihre Arbeit zusammengefasst haben. Die haben über die letzten Jahre systematisch Studien identifiziert, mit denen MIDs erhoben werden und haben sich die MIDs, die dabei herausgekommen sind, angeschaut. Diese Arbeit sagt uns, dass die Wissenschaftler 526 verschiedene Instrumente identifiziert haben, und für diese etwa 500 Instrumente haben sie 5 324 MIDs identifiziert. Also: Es gibt hier im Mittel etwa zehn verschiedene MIDs pro Instrument. Das spiegelt die methodische Schwierigkeit wider, die wir hier haben.

Wenn wir in so einer Situation sind, dass wir für ein einzelnes Instrument verschiedene MIDs haben, stellt sich die Frage: Welche davon ist die richtige? Da gehen wir in der evidenzbasierten Medizin so vor, dass wir Kriterien beschreiben, mit denen wir die Studien bewerten, die diese MIDs erhoben haben, und dann die Studien heraussuchen, die uns die aussagekräftigsten MIDs liefern, weil wir dann mit denen arbeiten können. Jetzt sind hier vom Hersteller und auch von den Klinikern diese Arbeiten zum Beispiel für den SGRQ benannt worden, die der pU in seiner Stellungnahme zitiert. Da sind wir genau in so einer Situation, dass das nur ein Ausschnitt der Arbeiten ist, die es zu dem SGRQ gibt.

Es gibt verschiedene weitere Arbeiten zum SGRQ, die mit anderen MIDs als mit diesen vier Punkten herauskommen. Es gibt auch systematische Übersichten dazu, die das beschreiben, dass abhängig von den Patientencharakteristika sehr viel höhere Punktwerte notwendig sind, um für den Patienten einen spürbaren Effekt zu haben. Diese Situation beschreibt jetzt ganz exemplarisch das Problem, das wir haben. Da werden uns ausgewählte Arbeiten vorgelegt. Es gibt aber eine ganze Reihe von anderen Arbeiten, die zu anderen Ergebnissen kommen. Rein theoretisch müssten wir jetzt also für jede Bewertung erst einmal ein systematisches Review machen, um die vollständige Übersicht über die empirisch erhobenen MIDs zu haben, um dann aus diesen die wissenschaftlich aussagekräftigsten zu ermitteln. Das halten wir in diesem Verfahren für schwierig. Wir alle gemeinsam machen mehr als hundert Bewertungen pro Jahr. Wir haben deshalb mit unserem Methodenpapier einen Vorschlag gemacht, der aus unserer Sicht sowohl wissenschaftlich tragfähig als auch einfach in diesem Verfahren durchzuführen ist.

Ich würde noch auf einen weiteren Punkt zurückkommen. Diese Arbeitsgruppen haben im Sommer einen Kriterienkatalog vorgestellt, mit dem man diese verschiedenen MIDs bewerten soll oder die Studien, mit denen diese MIDs erhoben worden sind. Dieser Kriterienkatalog ist aus unserer Sicht ausgesprochen nachvollziehbar und sinnvoll. Wenn wir diesen Kriterienkatalog aber auf die Studien anwenden, die aktuell verfügbar sind, sehen wir, dass

diese Studien diese Kriterien in einem hohen Maße nicht erfüllen. Auch die Arbeit, die letzte Woche veröffentlicht wurde, hat gezeigt, dass zum Beispiel ein ganz wesentliches Kriterium – das ist die Korrelation zwischen dem Anker und dem Instrument, das ich bewerten möchte – in der überwiegenden Zahl der Studien überhaupt nicht berichtet wird. Auch weitere Kriterien, die diese Autoren aufstellen, werden in den aktuellen Studien nicht berichtet. Das heißt, wir würden einen hohen Aufwand betreiben, ein systematisches Review machen, damit wir wissen, welche MIDs es gibt. Wir würden diese Studien bewerten und zu dem Schluss kommen: Es fehlt uns ganz viel Information, um zu sagen, diese MID aus den zehn, die ich zur Auswahl habe, ist diejenige, die aussagekräftig ist.

In dieser Situation haben wir einen Vorschlag gemacht, der, wie gesagt, aus unserer Sicht sicherstellt, dass wir mit Responsekriterien arbeiten, die hinreichend sicher einen spürbaren Effekt für den Patienten abbilden und ein Verfahren, das gleichzeitig hier in der Dossierbewertung machbar ist. Dieses Verfahren haben wir in unserem Methodenpapier beschrieben. Wir haben in der Erörterung des Methodenpapiers die Stellungnahmen dazu diskutiert. Das Ganze ist auch auf unserer Web-Site dokumentiert. Wir denken, dass ein Verbleiben auf dem Status, den wir kennen, also die alten MIDs, unverändert weiter zu verwenden, den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis nicht abbildet. Wir haben in der Diskussion um unser Methodenpapier keine Alternativvorschläge aus akademischen Gruppen oder von der Industrie erhalten. Unser Vorschlag ist jetzt, mit dem von uns vorgeschlagenen Verfahren weiterzugehen und die wissenschaftliche Diskussion weiter zu verfolgen. Sobald wir andere Möglichkeiten haben, würden wir das wieder aufgreifen wollen.

Ich würde noch einen Punkt unterstreichen wollen. Der Vorschlag, den wir machen, dass wir jede präspezifizierte MID heranziehen, die mindestens 15 Prozent ist oder aber eine Post-hoc-Analyse, wenn sie genau 15 Prozent umfasst, ermöglicht es, jede Studie, die nicht unter diesen Vorgaben designt wurde, auch zu verwerten. Diese Post-hoc-Analyse ermöglicht es, für jedes Dossier eine Responderauswertung zu machen, die akzeptiert werden kann. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Wieseler, für diese bewertende und einordnende Klarstellung. Dazu hat sich vom pharmazeutischen Unternehmer Herr Diwischek gemeldet, dann Herr Rasch vom vfa. Dann würde ich die beiden Kliniker noch einmal befragen, ob sie zu den Anmerkungen von Frau Wieseler zu der jetzt zugrunde liegenden Methodik beim IQWiG etwas sagen möchten, und dann würde ich Frau Wenzel-Seifert das Wort geben, weil sie auch eine Frage gestellt hatte. – Fangen wir mit Herrn Diwischek an, dann Herr Rasch. – Herr Diwischek, bitte.

Herr Dr. Diwischek (Novartis): Danke, Herr Professor Hecken. – Die wichtige Frage ist doch in dem Zusammenhang: Was ist für den Patienten spürbar? Was ist eine relevante Schwelle? Wir haben uns angeschaut, wie der Stand der Wissenschaft hier ist. Es gibt validierte Schwellen für eine spürbare Veränderung in der Lebensqualität beim AQLQ und SGRQ. Das IQWiG hat via Methodenpapier einen generischen Vorschlag gemacht, auch wenn es nach Einreichung unseres Dossiers in Kraft getreten ist. Das würde für den SGRQ zum Beispiel 15 Punkte als Schwelle bedeuten. Wir haben uns an die asthmaspezifischen Schwellen gehalten; die sind in der Fachwelt und auch vom G-BA anerkannt. Das bedeutet für den SGRQ 4 Punkte. Das heißt, es wäre mit dem generischen Vorschlag des IQWiG fast eine Vervierfachung der Schwelle. Wir haben nach den asthmaspezifischen ausgewertet und so

signifikante und bedeutsame Unterschiede für die Patienten in der Lebensqualität gezeigt. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Diwischek. – Herr Rasch, ich nehme an zum Inkrafttreten der neuen IQWiG-Methode. – Herr Rasch, bitte.

Herr. Dr. Rasch (vfa): Ganz genau. Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich möchte jetzt nicht die IQWiG-Methodik detailliert diskutieren. Mir wäre es wichtig, anzumerken: Frau Wieseler hat gesagt, es sei aus den Ausführungen von Herrn Professor Geßner und Taube unklar, was 4 Punkte für die Patienten bedeuten. Ich sah das ganz anders. Ich habe das so verstanden, dass die vier Punkte als eindeutig relevant angesehen werden. Darüber hinaus muss man anmerken, dass dieser Fragebogen auch vom IQWiG in der Vergangenheit akzeptiert wurde, ohne dass je methodische Kritik daran geäußert wurde.

Aber ganz allgemein oder das einmal hier anzumerken: Wir sehen das als vfa auch sehr kritisch. Wir stehen der angewandten neuen Methodik sehr kritisch gegenüber. Das haben wir in unserer Stellungnahme zum Methodenpapier kundgetan, das haben wir aber auch unserer jetzigen Stellungnahme zu diesem Verfahren beigelegt. Die ausführliche Position liegt der Stellungnahme bei; deshalb will ich sie nicht im Detail wiederholen. Wichtig ist tatsächlich, um das gut zusammenzufassen, dass dieser neue Ansatz ohne Patientenbeteiligung ermittelt wurde. Er folgt auch nicht – ganz eindeutig nicht – dem Entwicklungsansatz der internationalen Wissenschaft, der auf gängigen und bislang vom IQWiG akzeptierten Qualitätskriterien basiert. Dieser Ansatz geht in eine ganz andere Richtung. Der Ansatz der internationalen Wissenschaft geht in eine ganz andere Richtung als das, was das IQWiG als Einheitsmaß hier vorgeschlagen hat, und dieses Einheitsmaß sehen wir auch deshalb kritisch, weil es für alle Situationen gelten soll, die aber doch unterschiedlich sind und auch die Unterschiede in der Krankensituation abbilden. Er würde – das haben wir auch unserer Stellungnahme beigelegt – dazu führen, dass der absolute Großteil – ich meine, das sind über 90 Prozent – der bisher akzeptierten MIDs damit wegfallen würde, neben diesen akzeptierten, über die wir hier sprechen, auch im Bereich der Onkologie, QLQ-C30, also ganz gängige Fragebögen.

Wir würden, ohne das methodisch zu vertiefen, nur anregen, dass der G-BA in solchen Fällen stets eine Einzelfallprüfung vornimmt und dieses generische Richtmaß ohne Weiteres nicht anwendet, vorsichtig vorgeht. Wir würden auf jeden Fall dafür plädieren, dass man hier einen allgemein akzeptierten Katalog an Beratungskriterien anstrebt, der diese Bestrebungen der wissenschaftlichen Gemeinschaft in den letzten Jahren und Jahrzehnten unterstützt und nicht komplett negiert. Ich glaube, die Methodik sollte erst dann verändert werden, wenn es dazu irgendeine Art Konsens bei diesen Diskussionen gibt. Darüber hinaus – das hat, glaube ich, die betroffene Firma schon angesprochen –, ich glaube, solange das so strittig ist, sollte man auch hier auf die Verfahrenskonsistenz achten, und zumindest sollten die Fragebögen oder die MIDs, besser gesagt, die bislang akzeptiert wurden, auch weiterhin akzeptiert werden, also die gängigen und validierten und bislang akzeptierten Fragebögen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Rasch. – Jetzt habe ich Ergänzung dazu von Frau Wieseler, dann würde ich noch mal Herrn Taube und Herrn Geßner fragen, danach kommen wir zu Frau Wenzel-Seifert, damit wir in der Fragerunde weiterkommen. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte nur kurz darauf Bezug nehmen, dass Herr Rasch sagt, da gab es keine Patientenbeteiligung. Ich meine, die generische Schwelle, die wir vorschlagen, haben wir nicht aus der Luft gegriffen. Wir haben systematisch nach systematischen Reviews zu MIDs in verschiedenen Indikationen gesucht und diese Schwelle an den Ergebnissen dieser systematischen Zusammenstellung orientiert. Das ist im Detail in der Würdigung der Stellungnahme zu unserem Methodenpapier ausgeführt. In dieser ganzen Diskussion lässt mich ein wenig ratlos, dass wir die Befunde, die wir ganz offensichtlich haben, also den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis, hier überhaupt nicht aufgreifen. Ich höre keinen Vorschlag und, wie gesagt, wir haben das auch in der langen Diskussion zu unserem Methodenpapier nicht gehört, wie man mit den Dingen, die auf dem Tisch liegen, alternativ umgehen soll. Wenn Herr Rasch darauf hinweist, dass ein Katalog von Bewertungskriterien erarbeitet werden soll, dann haben wir diesen Katalog. Dieser Katalog ist von der wissenschaftlichen Community erarbeitet worden. Diese Gruppen arbeiten seit mehr als 30 Jahren in diesem Bereich. Ich glaube nicht, dass wir darauf warten müssen, dass wir hier jetzt einen weiteren Katalog erarbeiten und zur Verfügung stellen.

Da noch mal mein Hinweis: Die Anwendung dieses Katalogs zu diesem Zeitpunkt würde in der Mehrzahl der Fälle dazu führen, dass wir die Qualität dieser MIDs nicht bewerten können, weil die Informationen nicht vorliegen. Unser Vorschlag ermöglicht uns, in dieser Situation trotzdem weiterzugehen, jede Studie, die durchgeführt würde, diesbezüglich in das Verfahren einzuschleusen. Natürlich werden wir weiterschauen, wie sich das Feld entwickelt. Aber die Befunde, die auf dem Tisch liegen, zu negieren und zu sagen, nein, wir bleiben einfach bei den alten MIDs und hoffen das Beste, ist, glaube ich, nicht der richtige Ansatz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Jetzt noch mal Frage an Herrn Taube, Herrn Geßner. Wir diskutieren jetzt über Relevanzschwelle, also Methodenpapier, Relevanzschwelle, MIDs 15 Prozent. Was oder wenn überhaupt sagen Sie dazu? Wir haben beim IQWiG dann eine generische Festsetzung, und der Kontrapunkt ist aufgemacht worden: Wir haben mit den beiden Instrumenten AQLQ und SGRQ keine generischen Fragebögen, sondern indikationsbezogene Fragebögen, wo man die 15 Prozent nicht sieht. Da hat aber Frau Wieseler gesagt, na ja, die haben sich jetzt auf vier Domänen und vier Endpunkte kapriziert, bei denen man dann diese Effekte sieht. Es gibt aber in der Literatur, ich habe die Zahl jetzt nicht mehr im Kopf, aber eine Vielzahl von Publikationen, bei denen noch auf andere Punkte geschaut wird, sodass es die große Frage ist, ob die 0,5 oder die 4 Prozent, die Sie hier zeigen, am Ende des Tages auch im Lichte anderer Publikationen Bestand haben könnten. Das ist, glaube ich, zusammengefasst die Diskussion, die wir im Augenblick führen. Was können Sie, möchten Sie dazu sagen, bevor wir Frau Wenzel-Seifert das Wort geben? – Fangen wir wieder mit Herrn Taube an, dann Herr Geßner.

Herr Prof. Taube (DGP): Vielen Dank. – Es ist so, dass gerade für den St. George's die Schwelle von 4, denke ich, wissenschaftlich gut belegt ist. Es gibt viele Studien, die das machen und, wie gesagt, auch viele Zulassungsbehörden, die gerade diesen Weg wählen, dass wir sagen: Okay, 4 Punkte ist der Cut-off. Wir machen eine Responderanalyse, wie viele Patienten es über die 4 Punkte schaffen. Wie viele schaffen es nicht? Um daran, an den Vergleichen dann eine doch, denke ich, relevante Aussage machen zu können, wie viele Patienten wirklich von dieser Medikation profitieren. Ich habe mir das Methodenpapier des IQWiG noch mal angeschaut. Da ist es so – ich kann das auch nachvollziehen bei der Vielzahl

der unterschiedlichen Fragebögen –, dass man den St. George's nicht noch mal adäquat neu bewertet oder sich noch mal die Studien angeschaut oder neue Berechnungen durchgeführt hat – das geht wahrscheinlich auch gar nicht von der Menge her –, sondern dass diese generische Zahl von 15 Prozent aus einer Mischung von unterschiedlichen Fragebögen, wahrscheinlich Orthopädie, Schmerzfreiheit, andere Lebensqualitätssachen entstanden ist. Ich glaube nicht, dass das für ein so gut qualifiziertes Instrument, das wirklich akzeptiert ist und sowohl von allen internationalen Journalen, wie *New England Journal of Medicine* usw., als auch von anderen Zulassungsbehörden wie FDA als Instrument ganz klar anerkannt ist – – Das Problem zum jetzigen Zeitpunkt ist, denke ich, dass man dort eine Analyse gemacht hat, die nach meinem Dafürhalten State of the Art ist, und die anhand dieser neuen Kriterien, die jetzt aufgestellt wurden, als ungültig oder sozusagen nicht zu bewerten klassifiziert wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Taube. – Herr Geßner, wahrscheinlich gleiche Anmerkung.

Herr Dr. Geßner (POIS Leipzig): Ich möchte nicht wiederholen, was Herr Taube gesagt hat. Ich denke sicher, dass man den spezifischen Blick auf die Indikation, in dem Fall das Asthma, haben muss, dass vielleicht bei bestimmten Dingen, die in der Orthopädie oder woanders zu sehen sind, diese gleichen Levels nicht im Asthma erreicht werden. Ich halte die 15 Prozent, wenn ich den Alltag sehe, für deutlich zu hoch. Ich sehe eher den Patienten vor mir und das, was ich sehe, frage und erlebe, da muss man mit Blick auf die ARGON-Studie sagen, wenn man auf andere Dinge schaut, dann sehen wir in der ARGON-Studie, dass wir in der Gruppe mit entsprechender Hochdosissteroidtherapie auch eine Verbesserung der Lungenfunktion um 100 ml gesehen haben. Das Ganze ist doch in völliger Übereinstimmung zu diesen Daten, die wir zur Lebensqualität haben. Das unterstützt das Ganze in dem Sinne auch, dass ich weiß – und das weiß ich aus meinem klinischen Alltag –, dass ein Patient, der 100 ml mehr Lungenvolumen hat und der, sagen wir mal, eine schwere Erkrankung hat, dort plötzlich seinen Alltag klinisch deutlich besser meistern kann, besser zurechtkommt, das sind soundso viele hundert Meter mehr gelaufen und Ähnliches. Das ist das, was wir im Alltag sehen. Deshalb sind diese Daten und vor allem auch diese Grenze von 4 für mich als Kliniker sehr glaubwürdig, sehr gut und helfen mir eigentlich im Alltag. Ich verstehe völlig die methodischen Dinge, gebe aber zu, ich bin zu wenig Statistiker, um mir anmaßen zu wollen, dort eine Methodenkritik durchführen und sagen zu können: Okay, das ist der Aspekt oder der. Nur, ich denke, der indikationsspezifische Blick ist ein ganz wichtiger. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Geßner. – Jetzt habe ich Frau Wenzel-Seifert, dann noch mal Herr Rasch. – Frau Wenzel, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Hören Sie mich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, wunderbar.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich möchte noch einmal auf dieses Thema zurückkommen. Frau Wieseler hat vorhin erwähnt, dass die Betrachtung einer MID auch vom Schweregrad abhängt. Nun bezieht sich diese Schwelle von 15 Prozent, die wir jetzt haben – vorher waren es 4 Prozent, die alte MID von der gesamten Spannweite – auf die gesamte Spannweite, die in diesem Test erfasst werden kann. Ist es bei den Patienten, um die es hier geht – die sind in der Stufe IV –, überhaupt realistisch, anzunehmen, dass sich ihre Werte tatsächlich auf diese

gesamte Spannweite von 0 oder 1, ich weiß nicht genau, wo es losgeht, bis 100 bezieht? Oder ist das nicht eigentlich ein viel geringerer Bereich, den man da betrachten muss, sodass sich relativiert, worauf sich die 15 Prozent eigentlich beziehen müssten; auf die gesamte Spannweite, die vielleicht in diesem Schweregrad nicht von allen erreichbar ist, sondern möglicherweise bewegen die sich in einem ganz anderen, viel kleineren Bereich von – ich weiß nicht – 30 Punkten. Das ist die Frage an die Kliniker: Ist es realistisch für Patienten mit diesem Schweregrad, dass die tatsächlich Punkte zwischen 0 und 100 erreichen können, oder bewegen die sich vielmehr in einem geringeren Segment, wo sie therapeutisch beeinflussbar sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Herr Taube vielleicht oder Herr Geßner? – Herr Taube, bitte.

Herr Prof. Taube (DGP): Das ist sicherlich ein sehr guter Punkt. Ich glaube, der Mittelwert bei dem St. George's in der ARGON-Studie – das wird Herr Geßner bitte noch ergänzen –, war um die 40. Ja. Wenn wir Patienten mit schwersten Erkrankungen wie zum Beispiel ausgebrannter COPD oder sehr schwerem Asthma haben, gehen wir in die Richtung 50 oder höher. Es ist so, dass die Spannbreite insgesamt in der Studie dann deutlich geringer ist als diese 9 Punkte, die, glaube ich, vom IQWiG mit angegeben wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Geßner, vielleicht Ergänzung.

Herr Dr. Geßner (POIS Leipzig): Ich kann das nur unterstützen. Ich hätte nichts Substanzielles weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Prof. Taube (DGP): Wenn ich noch eine kleine Ergänzung machen darf?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte, Herr Taube.

Herr Prof. Taube (DGP): Tut mir leid, aber das ist vielleicht noch ein ganz wichtiger Punkt. Es ist so, dass wir in der Vergangenheit auch andere Studien bei Asthma mit anderen Medikamenten durchgeführt haben; die sind auch hier im G-BA besprochen worden. Das ist die Antikörperbehandlung, und da haben wir im St. George's, der dort ausgewertet wurde, Veränderungen von 8 oder 9 Punkten gesehen, die aber mit einer erheblichen – erheblichen! – klinischen Verbesserung einhergegangen sind. Das sind teilweise Behandlungen – das ist auch dort thematisiert worden –, die wirklich zu einer Veränderung des Lebens bei diesen Patienten führen, die ganz massiv ist. Wie gesagt, wenn man das jetzt sozusagen als minimal clinical important difference zugrunde legt, dann greift das, glaube ich, diesem Instrument zu kurz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Taube. – Frau Wenzel-Seifert, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Noch nicht ganz. Ganz konkret gefragt: Ist es denkbar bei diesen Patienten, von denen Sie gerade gesagt haben, die hatten in der ARGON-Studie einen

Mittelwert von 40, dass die runtergehen auf 0 bzw. auf 100? Ist das möglich, dass sie überhaupt auf dieser Spannweite laufen können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Ich frage noch mal Herrn Professor Taube, dann Herrn Geßner.

Herr Prof. Taube (DGP): Nein, nein, es ist nicht zu erwarten, dass die auf 0 runtergehen oder dann auf maximal 100 hochgehen; das sind zu dramatische Veränderungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Dr. Geßner.

Herr Dr. Geßner (POIS Leipzig): Das entspricht nicht der klinischen Realität, das kann ich nur unterstreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke. – Frau Wenzel-Seifert, jetzt beantwortet? – Ich dachte, Sie hätten noch gefragt, was in der klinischen Realität die ideale Veränderung nach unten ist.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: So viel verlange ich nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber das kann man wahrscheinlich nicht beschreiben. – Jetzt haben wir Herrn Rasch und dann Frau Wieseler. – Herr Rasch, bitte.

Herr. Dr. Rasch (vfa): Vielen Dank. – Also einmal kurz zurück zu dem, was Frau Wieseler gesagt hat: Es ist nicht so, dass die Methodik zwingend an dieser Stelle völlig neu erfunden werden muss. Wir sprechen hier über die üblichen Qualitätskriterien, die Frau Wieseler selbst in den vergangenen Anhörungen vor zwei, drei Jahren hier eingebracht hat, die in der Literatur den Forschungsstand der letzten 20, 30 Jahre abbilden. Die 15 Prozent, die das IQWiG hier vorgeschlagen hat, sind nur eine simple Mittelung aus den beobachteten Werten zwischen 10 und 20 aus irgendeiner Literaturlauswahl. Wir haben uns das beim vfa genauso angeschaut und uns alle MIDs angeschaut, die bislang im AMNOG verwendet und akzeptiert wurden. Das ist eine Spannweite, die ganz anders ist. Die liegt zwischen 2 und 40 Prozent. Das spiegelt auch die Spezifika und die Individualität der Fälle wider. Da würde man zu einem ganz anderen Mittelwert kommen. Aber die Frage ist in der Tat: Wir haben dieses völlig neue generische Richtmaß auf der einen Seite, was für mich offenkundig nicht die Individualität der Erkrankungssituation widerspiegelt, und wir haben auf der anderen Seite etablierte, validierte und auch international akzeptierte Schwellenwerte, die diese krankheitsspezifischen Spezifika erfüllen; und es ist einfach die Frage, wonach man sich richtet. Wie gesagt, unser Appell an den G-BA wäre, dass man das sehr genau und kritisch prüft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rasch, für diese Anmerkung und diesen erneuten Hinweis. – Frau Wieseler, IQWiG, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte nur noch mal darauf hinweisen, dass insbesondere diese 4 Punkte für den SGRQ, den wir hier sehr intensiv diskutieren, mitnichten durchgängig akzeptiert sind. Es gibt zum Beispiel ein systematisches Review aus dem Jahre 2018, das ganz klar zu der Aussage kommt, dass diese 4 Punkte auf Basis anderer Studien zu niedrig sind. Auch was Herr Rasch beschreibt, dass die Kriterien, die wir bisher akzeptiert haben,

zwischen 2 und 40 Prozent des Scalenranges liegen, zeigt uns – – Ich meine, es ist aus meiner Sicht nicht vorstellbar, dass 2 richtig ist und 40 auch nicht als MID. Das zeigt nur noch mal die Probleme, die wir da haben. Was die Kriterien angeht, wie gesagt, jetzt gibt es einen erweiterten Kriteriensatz für die Bewertung der Qualität dieser MIDs, weil die Probleme beschrieben worden sind und man erkannt hat, das, was wir bisher gemacht haben, ist nicht ausreichend. Ich meine, der AQLQ ist eine Arbeit aus den 90er-Jahren. Das war eine der ersten Arbeiten, die überhaupt diesen Ansatz angewendet hat; sicherlich eine hoch verdienstvolle Arbeit, weil sie den Patienten in der Form erst mal eine Stimme gegeben hat. Diese MID beruht auf etwa zehn Patienten. Da können wir nicht sagen, das ist etabliert, das haben wir immer so gemacht, das muss so bleiben. Das ist einfach nicht adäquat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Anmerkungen dazu? – Keine. Weitere Fragen? – Frau Biester, IQWiG, anderes Thema.

Frau Biester: Genau. – Ich hätte noch einen Punkt zu dem Asthmatagebuch. Es ist schon mehrfach darauf hingewiesen worden, dass man in der Studie ARGON in der Asthmasymptomatik Vorteile sehen würde. Der Hersteller hat einige Informationen nachgeliefert, die uns zur Operationalisierung gefehlt haben, ob die Fragen prädefiniert waren, die Auswertung prädefiniert war oder nicht. Erst mal vielen Dank für die Informationen, die Sie nachgereicht haben. Wir sind daraus schlauer geworden, und zwar insofern, dass die Operationalisierung, die einzige Operationalisierung, aus der Sie einen Vorteil ableiten, eine Post-hoc-Analyse ist. Aus der Stellungnahme ist mir die Rationale nicht klar geworden, das so zu machen.

Es sind in diesem Patiententagebuch sieben Fragen, es gibt einen sogenannten Mean total daily symptom score. Das ist eine Operationalisierung, die alle sieben Fragen umfasst, die im Modul IV zwar vorgelegt wurde, die der pU aber nicht heranzieht und auch nicht betrachtet, in keinsten Weise. Stattdessen nimmt der pU eine Operationalisierung, die er auch in seinem Eingangsstatement beschrieben hat, Anteil der Tage ohne Asthmasymptome, die ebenfalls alle sieben Fragen umfasst; die ist eben nicht präspezifiziert, die ist Post hoc. In Ihrer Stellungnahme beschreiben Sie, die sei – und da zitiere ich jetzt – „offenkundig abgeleitet von der präspezifizierten Operationalisierung“. Sie beschreiben nicht, was daran offenkundig sein soll, möglicherweise dass es alle sieben Fragen sind. Ich muss sagen, es hat ein Geschmäcke, weil die einzige Operationalisierung, auf der etwas herauskommt, die Post-hoc-Operationalisierung ist. Und: „Offenkundig“ kann ich auch deshalb nicht nachvollziehen, weil aus dieser präspezifizierten Operationalisierung mit allen sieben Fragen kein Vorteil herauskommt. Deshalb stimmt dieses Argument meiner Meinung nach nicht ganz. Man sieht das auch alles in der Asthmasymptomatik; das ist nicht nachvollziehbar. Wenn der pU mag, kann er vielleicht zu dem „offenkundig“ noch etwas sagen, aber ich finde, aus den nachgereichten Unterlagen wird sehr klar, dass man diese Daten für die Nutzenbewertung nicht heranziehen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Biester. – Ich habe jetzt Herrn Berschneider zu dieser Fragestellung, dann Frau Müller zu den MIDs. – Herr Berschneider vom pharmazeutischen Unternehmer, bitte schön.

Herr Dr. Berschneider (Novartis): Danke, Herr Hecken. – Ich gehe gern noch mal auf unsere Tagebücheranalyse nach Tagen ohne Symptome ein. Ich möchte am Anfang klarstellen: Ein symptomfreier Tag ist ein gewonnener Tag für den Patienten. Die Auswertung war präspezifiziert für den Mean-Score nächtliche Symptome beim Aufwachen tagsüber. Relevant sind aber die 24 Stunden. Das ist ein relevantes Maß, und aus unserer Sicht ist ein ganzer Tag ohne Symptome ganz klar erfassbar und deutlich spürbar. Es gibt quasi aus unserer Sicht eine natürliche Ableitung, das kann ganz klar mit Ja oder Nein beantwortet werden. Waren es 24 Stunden ohne Symptome, ja/nein, kein Mean-Score, sondern eine ganz klare Ableitung. Da sind die Patienten signifikant im Vorteil. Die Patienten hatten 21 Tage mehr ohne Symptome im Jahr. Aus unserer Sicht ist deshalb diese Auswertung verwertbar und zur Ableitung des Zusatznutzens auch anwendbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Berschneider. – Jetzt habe ich noch mal Frau Müller zu diesen MIDs. – Frau Müller, bitte, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Tut mir leid, dass ich noch mal zurückspringe. Ich glaube, es ist nicht schnell genug angekommen. Ich hatte dazu erst danach eingeklickt. Noch mal ganz kurz zurück: Ich wollte noch zwei Aspekte ansprechen. Ich hätte zunächst eine Frage an den pU und wollte noch einen allgemeinen Aspekt ansprechen. Der allgemeine ist eigentlich nach dem, was Frau Wieseler eben zu der kritischeren Herangehensweise in der wissenschaftlichen Community zu den bis jetzt verwendeten MIDs ausgeführt hat. Das betrifft nicht nur die Lebensqualität, sondern auch die Morbidität, wenn Fragebögen eingesetzt werden. Meine Frage dazu ist: Was ist eigentlich zu unseren ganzen bisherigen Bewertungen – unseren und auch anderen –, die auf diesen MIDs fußen, ... (akustisch unverständlich)? Was heißt das eigentlich für unsere Bewertung bei den letzten zehn, 15, 20 Jahren, vielleicht sogar schon länger, ich will mal sagen, die bei uns eine besondere Relevanz bekommen haben und besonders gewichtet wurden? Das ist meine eine Frage.

Die andere ist eine sehr konkrete an den pU. Frau Wieseler hat eben auf den erweiterten Kriterienkatalog rekurriert, wobei neben der Frage, die schon länger klar ist, dass man eigentlich ankerbasierte und verteilungsbasierte Verfahren verwenden wollte, auch noch auf andere Punkte eingegangen wurde. Würden Sie es so sehen, dass das, was Sie hier bezüglich der Validierung der MIDs vorgelegt haben, auf diese Aspekte, die aktuell in der wissenschaftlichen Community diskutiert werden, eingeht? Die zweite Frage ist: Frau Wieseler ist darauf eingegangen, dass es eine nicht ganz vollständige Auswertung gewesen wäre, weil nur auf diese bisher akzeptierten MIDs eingegangen wurde, aber nicht auf andere. Wie würden Sie das sehen? Haben Sie da die entsprechende Literaturrecherche gemacht? Oder, um es zusammenzufassen: Würde das, was Sie hier vorgelegt haben, geeignet sein, sozusagen unter strengeren, jetzt gültigen wissenschaftlichen Kriterien dieser MIDs noch mal zu bewerten, unabhängig davon, ob das überhaupt mit vertretbarem Aufwand durchführbar ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu? – Herr Dr. Wasmuth.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Wenn zunächst die Frage an den pU ist, kann ich das gerne machen. – Danke noch mal für die Nachfrage, Frau Müller. Wir schauen uns natürlich schon die aktuelle Evidenz an, und die Bewertung des IQWiG haben wir jetzt noch mal zum Anlass genommen, uns intensiver mit der Thematik auseinanderzusetzen. Ich glaube, die Diskussion mit den medizinischen Fachexperten zeigt, dass das eigentlich immer noch State of the Art ist,

was hier passiert ist. Das heißt, wir denken, dass es immer noch eine sehr aussagekräftige Analyse ist, dass diese Relevanzschwellen immer noch die sind, die man für die Bewertung heranziehen muss. Gleichzeitig verstehe ich das Argument von Frau Wieseler, die sagt, wir müssen ganz viele bewerten, und es gibt Dinge, die sozusagen besser oder schlechter untersucht sind. Ich denke, hier haben wir einen Fall, der deutlich auf der einen Kategorie ist, nämlich auf den besser untersuchten, und ich denke, man muss das – das hat, glaube ich, auch einer der Fachexperten gesagt – immer genau anschauen. Hier haben wir entsprechende Evidenz, sie wurde auch in der Vergangenheit so herangezogen, hier ist das Feedback der Fachexperten so, und deshalb sollte man in diesem Fall auf die etablierten MIDs zurückgreifen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Ich hoffe, ich habe die Fragen jetzt alle beantwortet, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ja, ich verstehe, dass Sie das praktisch nach den bisherigen Kriterien vorgelegt haben und das einfach weiter heranziehen wollen. Die Frage ist beantwortet.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Wenn ich das noch kurz ergänzen darf, Frau Müller: Das war auch der Stand des Methodenpapiers, als wir das Dossier eingereicht haben. Das muss man noch dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So sind Sie auch beraten worden, das muss man auch dazu sagen. Also, da ist der St. George's ausdrücklich genannt worden, und bei der alten Methodik war nicht die Rede von den 15 Prozent. Okay. – Jetzt habe ich noch mal Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank. – Ich möchte auf die erste Frage von Frau Müller zurückkommen, die fragt, wie diese methodische Weiterentwicklung in Bezug auf das einzuordnen ist, was wir bisher getan haben. Ich meine, wir haben, wie Sie ganz richtig sagen, bisher mit diesen anderen MIDs gearbeitet. Aber ich meine, das ist ein Vorgehen, das wir nicht nur mit dieser Fragestellung haben, sondern was immer wieder geschieht, dass es eine Weiterentwicklung in der wissenschaftlichen Erkenntnis gibt, die wir irgendwann im Verfahren abbilden. Wir sind in einer permanenten Methodenentwicklung, was die Anwendung der evidenzbasierten Medizin angeht. Wir haben sehr früh angefangen, das im Ausschuss zu adressieren. Es hatte auch eine Reihe von Stellen bereits Entscheidungen getroffen, gewisse MIDs nicht mehr heranzuziehen. Wir sind jetzt aber mit diesen Arbeiten, die in diesem Jahr veröffentlicht wurden und die die Evidenzbasis für diese Methodenanpassung noch einmal darlegen, in einer Situation, in der wir glauben, dass wir jetzt tatsächlich eine Änderung vornehmen müssen. Wie gesagt, eigentlich glaube ich auch, dass der methodische Ansatz, den wir jetzt fahren, so eine Art Übergangsansatz ist. Wir ignorieren nicht die ganzen Befunde, die es gibt, und haben einen Vorschlag entwickelt, der es erlaubt, jede einzelne Studie, die noch anders geplant wurde, trotzdem für dieses Verfahren zu nutzen.

Wir werden uns die Studien zur Entwicklung von MIDs weiter anschauen, und wenn die irgendwann die Informationen haben, die jetzt als Qualitätskriterien vorgeschlagen werden, dann können wir wieder damit arbeiten. Aber es ist jetzt absehbar, dass wir – – Wie gesagt,

wenn ich jetzt auf diese Literatur hier schaue, sind in über 90 Prozent der Studien die Informationen für diese Kriterien nicht enthalten. Ich finde es auch für das vorliegende Verfahren nicht sinnvoll, zu sagen: Ja, gut, das ist der neue Vorschlag. Den setzen wir jetzt um, und wir wissen jetzt schon, wir werden dann in über 90 Prozent der Fälle sagen: Ja, wir haben aber die Information nicht. Dann scheint mir der Vorschlag, der jetzt auf dem Tisch liegt, mit dem wir in dieser Übergangsphase gegebenenfalls arbeiten können, für alle Beteiligten sinnvoller zu sein. Es wäre ein erheblicher Aufwand in der Dossiererstellung, wenn ich für jede MID, die ich einsetzen möchte, erst mal ein systematisches Review machen muss; und nach diesen Befunden müsste ich das.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Also, ich sage einmal, obwohl wir hier in der Anhörung sind, ist für uns die entscheidende Frage – und das hat Herr Rasch eben auf den Punkt gebracht – gar nicht die Frage: Ist die in die Zukunft weisende Übergangsmethodik, der Übergangsansatz des IQWiG jetzt richtig, weniger richtig, falsch? Das ist überhaupt nicht der Punkt, sondern der Punkt ist: Wie müssen wir im konkreten Fall in Ansehung des Umstandes, dass wir beraten haben, in Ansehung des Umstandes, dass wir in der Vergangenheit insbesondere den St. George's anerkannt haben, allerdings bei größeren Veränderungen – Eben ist es gesagt worden, wir hatten nach meiner Erinnerung eine Bewertung, wo wir eine Veränderung von 15 Punkten hatten, die dann als relativ signifikant, also als beträchtlich signifikant angesehen wurde. Die Frage, die sich für uns jetzt im konkreten Fall stellt, neben der Frage: Ist diese Grundsatzmethodik des IQWiG jetzt in Stein gemeißelt mit Blick auf die Vorgeschichte, ist die Frage: Sind die 4 Punkte hier in der konkreten Therapiesituation so evidenziell abgesichert, dass man sagen kann: Okay, da kommt man nicht daran vorbei? Einfach, um das ein wenig auf den Punkt zu bringen. Das scheint mir fraglich zu sein.

Die klinischen Experten haben gesagt: 4 Punkte ist immer patientenindividuell relevant. Frau Wieseler hat eben aber ausgeführt, dass es eine Reihe von Publikationen gibt, in denen bezogen auf den St. George's gesagt wird: Die 4 Punkte als solche reichen nicht aus, um einen Effekt darzustellen, der am Ende einen patientenrelevanten Vorteil abbildet. Das ist auch ein Stück weit das, was Gegenstand Ihrer Frage war, Frau Müller. Wie gehen wir mit Blick auf die Spruchpraxis in der Vergangenheit und dann in Ansehung der 4 Punkte hier mit dem konkreten Bewertungsverfahren um, das jetzt in die Veränderung der Methodik des IQWiG fällt, die für die 1 Milliarde unterschiedlichen Messinstrumente, die wir hier haben, sicherlich in vielen Fällen ein sehr praktikabler Ansatz ist, weil er es ermöglicht, ohne in die Tiefe zu gehen und über eins, zwei Punkte zu diskutieren, auf so einem Mittelwert dann immer rekurrieren zu können. – Aber das jetzt nur, um die Diskussion ein wenig zu sortieren, die wir in der letzten halben Stunde hatten. Wir haben weniger über den Wirkstoff gesprochen, sondern über die Methodik. Aber das eine ist untrennbar mit dem anderen verbunden, weil wir eben nur bei diesen beiden Indikatoren einen Unterschied sehen.

Jetzt schaue ich mal in die Runde. Wen haben wir noch? – Keinen mehr. Dann ist das gut. Dann sind wir genau in der Zeit. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben – Herr Wasmuth, ich nehme an, Sie machen das –, kurz

zusammenzufassen, was wir in der letzten Stunde diskutiert haben, und dann könnten wir die Anhörung beenden. – Herr Wasmuth, oder auch ein anderer, wenn es gewünscht wird.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Das übernehme ich wieder, Herr Professor Hecken. Vielen Dank. – Ich denke, wir haben in der letzten Stunde sehr ausführlich über die Relevanzschwellen diskutiert und dabei am Ende auch das Methodenpapier des IQWiG, das, wie schon gesagt, noch keine Gültigkeit hatte, als wir das Dossier eingereicht haben. Aber ich denke, wir konnten hoffentlich deutlich machen, auch zusammen mit den medizinischen Fachexperten, dass die Schwellenwerte, die wir in unserem Dossier verwendet haben, diejenigen sind, die sich in der Literatur finden, die im Alltag auch verwendet werden und – Sie haben es angesprochen – die tatsächlich vom G-BA in anderen Verfahren schon so akzeptiert wurden.

Worüber wir heute nicht gesprochen haben – dazu würde ich noch gerne einen Satz am Ende sagen –, ist das Thema Evidenztransfer. Hier wurde aus unserem Dossier und auch aus der Stellungnahme deutlich, dass wir in der Teilpopulation und in der Gesamtpopulation sehr vergleichbare Patientenkollektive haben. Wir haben eine Effektrichtung, die gleich, teilweise sogar identisch ist, sodass wir denken, dass man die positiven Effekte, die man in der Lebensqualität gesehen hat bei AQLQ und SGRQ unter Verwendung der heute viel diskutierten Schwellenwerte, übertragen kann und damit am Ende einen Zusatznutzen für alle Patienten mit stark symptomatischem unkontrolliertem Asthma, für die Enerzair zugelassen ist, ableiten kann. – Vielen Dank dafür.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Wasmuth, für die Zusammenfassung. Herzlichen Dank an die klinischen Experten, an die Vertreter der Firma, an die Vertreter des IQWiG und die Bänke für die Teilnahme an der Diskussion. Wir werden das, was hier gesagt worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen müssen, wir werden es diskutieren müssen. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche Ihnen frohe Weihnachten, einen guten Rutsch, und es kann eigentlich im nächsten Jahr nur besser werden; hoffen wir es jedenfalls. Dann schauen wir, dass wir bis zur Impfung oder bis der Impfstoff wirkt, alle gesund bleiben. Alles Gute und herzlichen Dank, dass Sie heute da waren. Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 12:02 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

**Vorgang: 2019-B-195-z Mometasonfuorat,
Indacaterolacetat und Glycopyrroniumbromid**

Stand: August 2019

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Mometasonfuorat, Indacaterolacetat und Glycopyrroniumbromid zur Behandlung von Asthma

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>siehe Übersicht II: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet:</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): <ul style="list-style-type: none">- Mepolizumab (Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 21. Juli 2016)- Reslizumab (Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 6. Juli 2017)- Benralizumab (Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 2. August 2018) Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) - Anlage IV: Therapiehinweis zu Omalizumab (Beschluss vom 17. Dezember 2015) DMP-Richtlinie (DMP-RL): Asthma
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>siehe Evidenzsynopse</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Mometasonfuorat, Indacaterolacetat und Glycopyrroniumbromid ATC-Code Handelsname®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: „Erhaltungstherapie des Asthma bei Erwachsenen, deren Asthma nicht adäquat mit mittel-bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten kontrolliert ist“
Beta-2-Sympathomimetika (inhalativ; kurzwirkend) (SABA)	
Salbutamol R03AC02 Salbutamol CT	Zur Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen mit reversibler Obstruktion, wie z. B. Asthma bronchiale oder chronische Bronchitis. Hinweis: Eine längerfristige Behandlung soll symptomorientiert und nur in Verbindung mit einer entzündungshemmenden Dauertherapie erfolgen. (FI Salbutamol CT, Stand 04/2015)
Fenoterol R03AC04 Berotec N®	- Symptomatische Behandlung von akuten Asthmaanfällen. - Prophylaxe von belastungsinduziertem Asthma bronchiale. - Symptomatische Behandlung von Asthma bronchiale allergischer und nichtallergischer Ursache und/oder anderen Erkrankungen, die mit einer reversiblen Obstruktion der Atemwege einhergehen, z.B. chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Lungenemphysem. Hinweis: - Sofern eine Dauerbehandlung erforderlich ist, soll stets eine begleitende antiinflammatorische Therapie erfolgen. (FI Berotec, Stand 09/2015)
Beta-2-Sympathomimetika (systemisch; kurzwirkend) (SABA)	
Reproterol	Zur kurzfristigen Behandlung des schweren bronchospastischen Anfalls und des Status asthmaticus. (FI Bronchospasmin, Stand 02/2016)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

R03CC14 Bronchospasmin

Beta-2-Sympathomimetika (inhalativ; langwirkend) (LABA)

Salmeterol
R03AC12
Serevent®

Zur Langzeitbehandlung von Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z. B. Asthma bronchiale (anfallsweise auftretende Atemnot durch Atemwegsverkrampfung, insbesondere nächtliches Asthma), chronische Bronchitis und Blählung (Lungenemphysem).
Gleichzeitig soll beim Asthma bronchiale eine regelmäßige Therapie mit entzündungshemmenden Arzneimitteln (inhalative und/ oder orale Kortikoide) sichergestellt werden, da Serevent kein Ersatz hierfür ist. Diese Behandlung mit Kortikoiden ist regelmäßig weiterzuführen.
Warnhinweis:
Serevent Dosier-Aerosol und Serevent Diskus sollen nicht für die Akutbehandlung eines Asthmaanfalls eingesetzt werden.
(FI Serevent® Dosier-Aerosol, Stand 02/2015)

Formoterol
R03AC13
Formoterol CT®

- Symptomatische Langzeitbehandlung des chronischen mäßigen bis schweren Asthma bronchiale in Kombination mit einer entzündungshemmenden Dauertherapie (z. B. Kortikosteroide).
- [...]

Hinweis:
Bisher liegen keine Hinweise darauf vor, dass Formoterol eine Behandlung mit Kortikosteroiden ersetzen kann. Bei Asthma bronchiale muss Formoterol in jedem Fall mit Kortikosteroiden zur Inhalation kombiniert werden.
(FI Formoterol-CT, Stand 06/2015)

Beta-2-Sympathomimetika (oral; kurz-, langwirkend)

Terbutalin
R03AC03
Aerodur Turbohaler®

Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z.B. Asthma bronchiale, chronische Bronchitis und Blählung (Lungenemphysem).
(FI Aerodur Turbohaler, Stand 07/2015)

Salbutamol
R03CC02

Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Monaten, die mit einer Verengung der

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Salbubronch®	<p>Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur einhergehen (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z. B. bei Asthma bronchiale, chronischer Bronchitis und Blählung (Lungenemphysem).</p> <p>Hinweis SALBUBRONCH Elixier ist nur für Patienten, die nicht symptomorientiert mit inhalativen β2-Sympathomimetika behandelt werden können, geeignet. Eine Behandlung mit SALBUBRONCH Elixier sollte in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie mit Glukokortikoiden oder anderen entzündungshemmend wirkenden Substanzen erfolgen. (FI SALBUBRONCH® Elixier, Stand 02/2014)</p>
Bambuterol R03CC12 Bambec®	<p>Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen, die mit einer Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur einhergehen (obstruktive Atemwegserkrankungen).</p> <p>Hinweis: Bambec ist nur für Patienten, die nicht symptomorientiert mit inhalativen Beta-2-Sympathomimetika behandelt werden können, geeignet. Bei Patienten mit Asthma bronchiale sollte eine Behandlung mit Bambuterol in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie, z. B. mit Glukokortikoiden zur Inhalation oder Leukotrien- Rezeptor-Antagonisten, erfolgen. (FI Bambec®, Stand 05/2016)</p>
Clenbuterol R03CC13 Spiropent®	<p>Symptomatische Behandlung chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen mit reversibler Atemwegsverengung, wie z. B. Asthma bronchiale oder chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Emphysem.</p> <p>Hinweis Spiropent Tabletten sind nicht zur symptomorientierten Behandlung des akuten Asthmaanfalls geeignet. Eine Behandlung mit Spiropent Tabletten sollte in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie mit Kortikoiden oder anderen entzündungshemmend wirkenden Substanzen erfolgen. (FI Spiropent®, Stand 03/2014)</p>
Clenbuterol/ Ambroxol R03CC63	<p>Akute und chronische Atemwegserkrankungen, die mit spastischen Verengungen, veränderter Sekretbildung und gestörtem Sekrettransport einhergehen, insbesondere spastische Bronchitiden, Emphysebronchitiden</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Spasmo Mucosolvan Saft®	und Asthma bronchiale. Hinweis Spasmo-Mucosolvan Saft ist nicht zur symptomorientierten Behandlung des akuten Asthmaanfalls geeignet. Sofern eine Dauerbehandlung eines Asthma bronchiale mit Spasmo-Mucosolvan Saft erforderlich ist, soll stets eine begleitende antiinflammatorische Therapie (z. B. mit Kortikoiden) erfolgen. (FI Spasmo-Mucosolvan® Saft, Stand 03/2016)
Anticholinergika (inhalativ)	
Tiotropiumbromid R03BB04 Spiriva® Respimat®	[...] Spiriva Respimat ist indiziert als zusätzlicher dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator bei Patienten ab 6 Jahren mit schwerem Asthma, die im Vorjahr mindestens eine schwere Exazerbation erfahren haben (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). (FI Spiriva® Respimat®, Stand 10/2018)
Inhalative Corticosteroide (ICS)	
Beclometason R03BA01 Junik®	zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z.B. bei: Asthma bronchiale, chronisch obstruktiver Bronchitis [...] (FI Junik®, Stand 03/2013)
Budesonid R03BA02 BUDECORT®	Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z.B. bei: - Asthma bronchiale - Chronisch obstruktiver Bronchitis. (FI Budecort® 200 Novolizer®, Stand 06/2014)
Ciclesonid R03BA08 ALVESCO®	Zur Behandlung von persistierendem Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren). (FI Alvesco®, Stand 04/2016)
Fluticason R03BA05	Dauerbehandlung eines persistierenden Asthma bronchiale aller Schweregrade. Hinweis:

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

FLUTIDE®	Fluticason-17-propionat ist nicht für die Akutbehandlung eines Asthmaanfalles geeignet. (FI Flutide®, Stand 07/2016)
Mometason R03BA07 ASMANEX®	Bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur regelmäßigen Behandlung, um anhaltendes Asthma bronchiale zu kontrollieren. (FI ASMANEX® Twisthaler®, Stand 10/2014)
Corticosteroide (systemisch, oral)	
Prednisolon, Prednisolon ratiopharm®	[...] Asthma bronchiale (DS: c-a), gleichzeitig empfiehlt sich die Verabreichung von Bronchodilatoren. (FI Prednisolon-ratiopharm®, Stand 08/2010)
Prednison, Prednison ratiopharm®	[...] Asthma bronchiale (DS: c-a), gleichzeitig empfiehlt sich die Verabreichung von Bronchodilatoren. (FI Prednison-ratiopharm®, Stand 09/2011)
Weitere	
Theophyllin (systemisch) R03DA04 z.B. Theophyllin retard-ratiopharm®	Bronchospasmolytikum/Antiasthmatikum Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen aufgrund von Verengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) bei Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale oder mittel- bis schwergradiger obstruktiver Atemwegserkrankung (z. B. chronische Bronchitis und Lungenemphysem). Hinweis: Es wird empfohlen die Dauertherapie dieser Erkrankungen mit Theophyllin in Kombination mit anderen die Bronchien erweiternden und entzündungshemmenden Arzneimitteln, wie z. B. lang wirksamen β -Sympathomimetika und Glukocortikoiden durchzuführen. Arzneimittel mit verzögerter Theophyllin-Freisetzung, wie Theophyllin retardratiopharm®, sind nicht zur Akutbehandlung des Status asthmaticus oder der akuten Bronchospastik bestimmt. Theophyllin sollte nicht als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Asthma bei Kindern angewendet werden. (FI Theophyllin retard-ratiopharm®, Stand 04/2014)
Omalizumab R03DX05	Xolair wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (6 bis < 12 Jahre). Die Behandlung mit

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Xolair®	<p>Xolair sollte nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-(Immunglobulin E-) vermittelten Asthma ausgegangen werden kann (siehe Abschnitt 4.2). Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) Xolair wird als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet, die einen positiven Hauttest oder in vitro Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion (FEV1 < 80 %) haben als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen hatten. (FI Xolair®, Stand 09/2016)</p>
Mepolizumab R03DX09 Nucala®	<p>Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren (siehe Abschnitt 5.1). (FI Nucala , Stand 08/2018)</p>
Reslizumab R03DX08 CINQAERO®	<p>CINQAERO wird angewendet als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist (siehe Abschnitt 5.1). (FI CINQAERO, Stand 08/2016)</p>
Benralizumab R03DX10 Fasenra	<p>Fasenra ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist (siehe Abschnitt 5.1). (FI Fasenra, Stand 02/2019)</p>
Dupilumab D11AH05 Dupixent	<p>Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO (siehe Abschnitt 5.1), das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist. (FI Dupixent, Stand 05/2019)</p>
Kombinationspräparate (ICS/LABA)	
Beclometason/ Formoterol	Foster ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

R03AK08 Foster®	Kombinationsprodukts (von inhalativem Kortikosteroid und langwirksamem Beta-2-Agonisten) angezeigt ist: <ul style="list-style-type: none">• Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen schnellwirksamen Beta-2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind oder• Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten in Kombination bereits ausreichend eingestellt sind. (FI Foster, Stand 12/2016)
Budesonid/ Formoterol R03AK07 DUORESP Spiromax®	DuoResp® Spiromax® wird nur bei Erwachsenen ab 18 Jahren angewendet. Zur regelmäßigen Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines inhalativen Kortikosteroids und eines langwirksamen Beta-Agonisten in Kombination angezeigt ist: - bei Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und kurzwirksamen Beta-2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind, oder - bei Patienten, die bereits mit inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten in Kombination ausreichend eingestellt sind. (FI DuoResp® Spiromax®, Stand 07/2016)
Salmeterol/ Fluticason R03AK06 Viani®	Viani Diskus ist indiziert für die regelmäßige Behandlung von Asthma bronchiale, bei der die Anwendung von langwirksamem Beta2- Agonisten und inhalativem Kortikoid in Kombination angezeigt ist: – bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden und kurzwirksamen Beta2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind oder – bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden und langwirksamen Beta2-Agonisten ausreichend eingestellt sind. Hinweis: Die Stärke Viani 50 µg/100 µg ist nicht angezeigt bei Erwachsenen und Kindern mit schwerem Asthma bronchiale. (FI Viani®, Stand 04/2015)
Formoterol/ Fluticason R03AK11 FLUTIFORM®	Die Fixkombination aus Fluticason-17-propionat und Formoterolfumarat-Dihydrat wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet zur regelmäßigen Behandlung von Asthma bronchiale in Fällen, in denen ein Kombinationspräparat (ein inhalatives Kortikosteroid und ein langwirksamer Beta-2-Agonist) angezeigt ist: - Bei Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und bedarfsweise angewendeten, kurzwirksamen inhalativen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind. oder - Bei Patienten, die bereits mit einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten adäquat eingestellt sind. (FI flutiform®, Stand 06/2015)
Vilanterol/ Fluticason R03AK10 Relvar® Ellipta®	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. [...] (FI Relvar® Ellipta®,

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Stand 10/2016)

Kombinationspräparate: Anticholinergika/ Beta-2-Sympathomimetikum

Ipratropiumbromid/ Fenoterol
R03AL01 Berodual N®

Zur Verhütung und Behandlung von Atemnot bei chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen: Asthma bronchiale allergischer und nichtallergischer (endogener) Ursache, Anstrengungsasthma und chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Emphysem. Hinweis: Sofern eine Dauerbehandlung erforderlich ist, soll stets eine begleitende antiinflammatorische Therapie erfolgen. (FI Berodual®, Stand 10/2014)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	12
1 Indikation	14
2 Systematische Recherche	14
3 Ergebnisse	15
3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte	15
3.2 Cochrane Reviews	20
3.3 Systematische Reviews	31
3.4 Leitlinien	66
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	85
Referenzen	87
Anhang	90

Abkürzungsverzeichnis

ACQ	Asthma Control Questionnaire
AE	adverse events
anti-IL-5	anti-interleukin-5
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BUD	budesonide
CI	confidence interval
F	formoterol
FEV1	forciertes expiratorisches Volumen (engl. Forced Expiratory Volume in 1 second)
FP	fluticasone
FVC	Forced vital capacity
GIN	Guidelines International Network
GINA	Global Initiative for Asthma
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
ICS	Inhaled Corticosteroid
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IV	intravenous
KI	Konfidenzintervall
LABA	long-acting beta2-agonists
LAMA	long-acting muscarinic antagonist
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerkmetaanalyse
OCS	orales Glucocorticosteroid
OR	Odds Ratio
PEF	Peak expiratory flow
RCTs	randomized controlled trials

RR	Relatives Risiko
SABA	short-acting beta-agonist
SAE	Serious adverse events
SAL	salmeterol
SC	subcutaneous
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SiT	single inhaler therapy
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erwachsene Patienten, deren Asthma nicht adäquat mit mittel-bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten kontrolliert ist.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Asthma* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 06.06.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1311 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 28 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

G-BA, 2018 [12].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Juli 2016 / 06. Dezember 2018 – Mepolizumab.

Anwendungsgebiet

„Nucala® ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten.“

Vergleichstherapie

eine patientenindividuelle Therapieeskalation der mittel- bis hochdosierten inhalativen Corticosteroide und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) ggf. mit oralen Corticosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder mit Tiotropium oder ggf. bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Corticosteroiden und langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) und ggf. der oralen Corticosteroidtherapie.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

- a) Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b) Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

G-BA, 2017 [11].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 6. Juli 2017 / 6. Dezember 2018 – Reslizumab

Anwendungsgebiet

CINQAERO wird angewendet als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung (Add-on-Therapie) des schweren eosinophilen Asthmas bei erwachsenen Patienten, welche trotz hoher Dosen an inhalativen Corticosteroiden und einem weiteren Controller unkontrolliert sind, ist:

eine patientenindividuelle Therapieeskalation:

- der hochdosierten inhalativen Corticosteroide und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) mit Tiotropium und ggf. orale Corticosteroide* oder
- bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas ggf. Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Corticosteroiden und langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) und ggf. orale Corticosteroide* oder
- ggf. der hochdosierten inhalativen Corticosteroide und der Bronchodilatoren (LABA) mit oralen Corticosteroiden*

*Orale Corticosteroide sollten nur kurzzeitig und in der niedrigst-wirksamen Dosis eingesetzt werden.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

a) Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

G-BA, 2018 [10].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 02. August 2018 - Benralizumab

Anwendungsgebiet

Fasenra ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist.

Vergleichstherapie

eine patientenindividuelle Therapieeskalation:

- der hochdosierten inhalativen Corticosteroide (ICS) und der langwirksamen Beta-Agonisten (LABA) mit Tiotropium und ggf. orale Corticosteroide (OCS)^a oder
- bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas ggf. Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. OCSa oder
- ggf. der hochdosierten ICS und LABA mit OCSa,b oder
- ggf. der hochdosierten ICS und LABA mit Mepolizumab bei Patienten, die nicht anderweitig eskaliert werden können

^a Orale Corticosteroide sollten nur kurzzeitig und in der niedrigst-wirksamen Dosis eingesetzt werden. Bei der Behandlung des Asthmas mit OCS ist darauf zu achten, dass die Dosierung von OCS die Cushing-Schwelle möglichst nicht dauerhaft überschreitet. Eine Behandlung von Exazerbationen ist davon abzugrenzen.

^b Eine Therapie mit OCS ist im Vergleich zu den anderen genannten Wirkstoffen - sofern diese geeignet sind - nicht als zu präferierende Therapieoption anzusehen.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

a) Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist und für die die weiteren Möglichkeiten der Therapieeskalation noch nicht ausgeschöpft sind:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist und für die die weiteren Möglichkeiten der Therapieeskalation bereits ausgeschöpft sind:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

G-BA, 2019 [8].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL) zuletzt geändert am 17. Januar 2019, Inkrafttreten: 01. April 2019

Fazit

1.5.8.1 Dauertherapie bei Erwachsenen

Vorrangig sollen zur Dauertherapie die folgenden Wirkstoffgruppen verwendet werden:

1. Basistherapie

- inhalative Glukokortikosteroide,

2. als Erweiterung dieser Basistherapie kommen zusätzlich zur Gabe von inhalativen Glukokortikosteroiden in Betracht:

- inhalative lang wirksame Beta-2-Sympathomimetika
- Wenn trotz dieser erweiterten Basistherapie ein unkontrolliertes Asthma bronchiale besteht, stehen zur Modifikation bzw. Eskalation zur Verfügung: - langwirksame Anticholinergika
- systemische Glukokortikosteroide
- Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten
- Theophyllin (Darreichungsform mit verzögerter Wirkstofffreisetzung)
- Antikörper

Bei Patientinnen und Patienten mit trotz Ausschöpfung einer erweiterten Basistherapie nicht ausreichend kontrollierbarem schwerem persistierendem Asthma bronchiale kann eine Behandlung mit Antikörpern (z. B. Anti-IgE-Antikörper oder Anti-IL-5-Antikörper) erwogen werden. Hierfür soll eine Überweisung zum qualifizierten Facharzt oder zur qualifizierten Fachärztin oder zur qualifizierten Einrichtung erfolgen.

Bei Undurchführbarkeit einer Therapie mit inhalativen Glukokortikosteroiden (z. B. Ablehnung oder Unverträglichkeit) als Basismedikation ist vor Verordnung einer unterlegenen alternativen antientzündlichen Therapie ein Aufklärungsgespräch über Risiken dieser Therapieoptionen zu führen.

G-BA, 2019 [9].

Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Omalizumab ist zugelassen als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei:

Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren)

- mit schwerem persistierendem allergischem Asthma,
- die einen positiven Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und
- sowohl eine reduzierte Lungenfunktion ($FEV_1 < 80\%$) haben
- als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und
- trotz täglicher Therapie mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma - exazerbationen hatten.
- Die Behandlung mit Omalizumab sollte nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-vermittelten Asthma ausgegangen werden kann.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise:

Der Therapiehinweis bezieht sich ausschließlich auf die Indikation Asthma bronchiale.

Die Verordnung von Omalizumab ist als Zusatztherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen nur wirtschaftlich, die kumulativ folgende Voraussetzungen erfüllen:

- schweres persistierendes allergisches Asthma,
- reduzierte Lungenfunktion ($FEV_1 < 80\%$),
- positiver Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes und vom Patienten nicht vermeidbares Aeroallergen,
- das Asthma ist IgE-vermittelt mit IgE-Werten zwischen ≥ 76 und ≤ 1500 I.E./ml vor Beginn der Behandlung,
- häufige dokumentierte Symptome während des Tages oder nächtliches Erwachen,
- trotz täglicher Therapie mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden (entsprechend $> 1000 \mu\text{g}$ pro Tag Beclometason oder Äquivalent) und mindestens einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten als Kontroller traten
- in den letzten 12 Monaten mindestens zwei unabhängige, dokumentierte schwere Asthmaexazerbationen, die mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden, oder
- eine Exazerbation, die systemische Kortikosteroidgabe notwendig machte und zur Krankenhausaufnahme bzw. Notfallbehandlung führte, auf.
- das Körpergewicht liegt innerhalb der Grenzen der Dosierungstabelle also ≥ 20 kg und ≤ 150 kg.
- Nichtraucher

3.2 Cochrane Reviews

Farne HA et al., 2017 [7].

Anti-IL5 therapies for asthma.

Fragestellung

We considered in this review whether taking the new drugs mepolizumab, reslizumab or benralizumab in addition to standard treatment (e.g. inhaled steroids and combination inhalers) are better than a placebo for people with asthma.

Methodik

Population:

- adults and children with a diagnosis of asthma. We focused on collating data from people who had been reported as having eosinophilic asthma to analyse these individuals as a subgroup

Intervention:

- anti-IL-5 therapy

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- primary: 'Clinically significant' asthma exacerbation, as defined by treatment with a course (three days or more) of systemic corticosteroids (with or without hospital admission); secondary: 1. Asthma exacerbation requiring hospital admission, 2. HRQoL (as measured by a validated questionnaire e.g. ACQ, AQLQ, SGRQ), 3. Measures of lung function (e.g. FEV1), 4. Serious adverse events, 5. 'Clinically significant' adverse events, as defined by those that prompted discontinuation of the intervention and withdrawal from the study, 6. Eosinophil counts in peripheral blood Reporting one or more of the outcomes listed here in the trial was not an inclusion criterion for the review.

Recherche/Suchzeitraum:

- The search was first conducted in 11/2013 and was updated in 11/2014 and 03/2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- risk of bias for each study using the criteria outlined in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

Ergebnisse

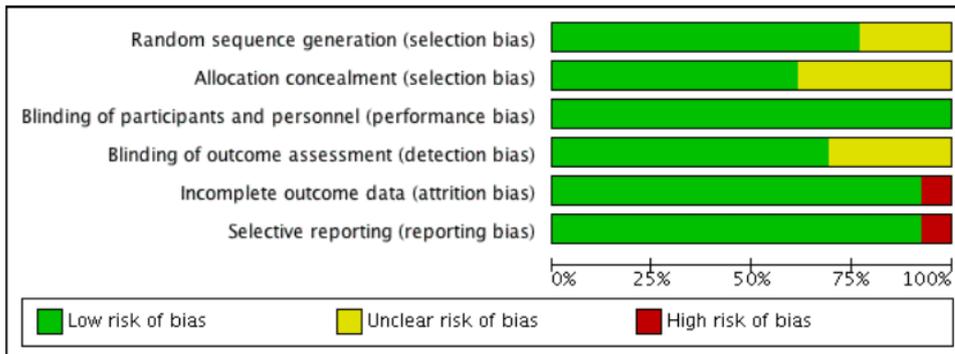
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 studies included in the qualitative synthesis; 12 studies included in the quantitative synthesis

Qualität der Studien:

- The evidence included in this review is provided by very well-designed studies. We consider these studies to be at low risk of bias in the following important respects: the procedure that determined who received which treatment, the blinding processes and the

clarity of detail concerning participants who did not complete the study. Overall the evidence was high to moderate quality.



Studienergebnisse:

- four included studies comparing mepolizumab versus placebo (N=1809)
- four included studies comparing reslizumab versus placebo (N=1764)
- five studies comparing benralizumab versus placebo (N=3232)

Mepolizumab (SC) compared to placebo for asthma						
Patient or population: people with asthma						
Setting: community						
Intervention: mepolizumab (SC)						
Comparison: placebo						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with mepolizumab (SC)				
Rate of exacerbations requiring systemic corticosteroids Follow-up: range 24 to 32 weeks	The mean rate in the placebo group was 1.48 events per participant per year ^a	The mean rate in the intervention group was 0.81 fewer events per participant per year (95% CI 0.66 fewer to 0.94 fewer)	Rate ratio 0.45 (0.36 to 0.55)	936 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
Rate of exacerbations requiring emergency department treatment or admission Follow-up: range 24 to 32 weeks	The mean rate in the placebo group was 0.15 events per patient per year ^b	The mean rate in the intervention group was 0.10 fewer events per participant per year (95% CI 0.05 fewer to 0.12 fewer)	Rate ratio 0.36 (0.20 to 0.66)	936 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
Health-related quality of life (ACQ) Scale from: 0 to 6 (lower is better) Follow-up: range 24 to 32 weeks	The mean change in the placebo group ranged from -0.4 to -0.5 units	The mean in the intervention group was -0.42 units fewer (-0.56 fewer to -0.28 fewer)	-	936 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^c	A change of ≥ 0.5 is considered the minimum clinically significant difference

Health-related quality of life (SGRQ) Scale from: 0 to 100 (lower is better) Follow-up: range 24 to 32 weeks	The mean change in the placebo group ranged from -7.9 to -9.0 units	The mean change in the intervention group was -7.4 units fewer (-9.5 fewer to -5.29 fewer)	-	936 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	A change of ≥ 4 is considered the minimum clinically significant difference
Pre-bronchodilator FEV ₁ (L) Follow-up: range 24 to 32 weeks	The mean change in the placebo group ranged from 0.086 L (± 0.031 L) to 0.120 L (0.047 to 0.192 L)	The mean difference from placebo was a further 0.11 L (0.06 L to 0.17 L)	-	936 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
Adverse events leading to discontinuation Follow-up: range 24 to 32 weeks	15 per 1000	7 per 1000 (2 to 27)	Risk ratio 0.45 (0.11 to 1.80)	936 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^d	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

ACQ: Asthma Control Questionnaire; CI: confidence interval; FEV₁: forced expiratory volume in 1 second; RR: risk ratio; SC: subcutaneous; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

^aRounded mean of the rate in the placebo group of the two studies: 1.21 and 1.74.

^bRounded mean of the rate in the placebo group of the two studies: 0.10 and 0.20.

^cThe mean difference (-0.42) is smaller than the minimum clinically significant difference (a reduction of 0.5 points).

^dThe 95% CI crosses the line of no effect, thus we downgraded the quality of evidence to moderate because of imprecision.

Reslizumab (IV) compared to placebo for asthma						
Patient or population: people with asthma						
Setting: community						
Intervention: reslizumab (IV)						
Comparison: placebo						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with reslizumab (IV)				
Rate of exacerbations requiring systemic corticosteroids Follow-up: 52 weeks	The mean rate in the placebo group was 1.54 events per participant per year	The mean rate in the intervention groups was 0.93 fewer events per participant per year (1.09 fewer to 0.73 fewer)	Rate ratio 0.43 (0.33 to 0.55)	953 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
Rate of exacerbations requiring emergency department treatment or admission Follow-up: 52 weeks	The mean rate in the placebo group was 0.12 events per participant per year	The mean rate in the intervention groups was 0.04 fewer events per participant per year (0.07 fewer to 0.02 more)	Rate ratio 0.67 (0.39 to 1.17)	953 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
Health-related quality of life (AQLQ) Scale from: 1 to 7 (higher is better) Follow-up: range 16 weeks to 52 weeks	The mean change in the placebo group ranged from 0.779 to 0.89 units	MD 0.28 higher (0.17 higher to 0.39 higher) ^a	-	1164 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	A change of ≥ 0.5 is considered the minimum clinically significant difference
Health-related quality of life (ACQ) Scale from: 0 to 6 (lower is better) Follow-up: range 16	The mean change in the placebo group ranged from -0.368 to -0.80 units	MD -0.25 lower (-0.33 lower to -0.17 lower) ^b	-	1652 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	A change of ≥ 0.5 is considered the minimum clinically significant difference

Pre-bronchodilator FEV ₁ (L) Follow-up: range 16 weeks to 52 weeks	The mean change in the placebo group ranged from 0.002 L (± 0.1216 L) to 0.215 (± 0.0484 L)	MD 0.11 L higher (0.07 L higher to 0.15 L higher)	-	1652 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High
Serious adverse events Follow-up: range 16 weeks to 52 weeks	91 per 1000	72 per 1000 (51 to 102)	RR 0.79 (0.56 to 1.12)	1656 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High
Adverse events leading to discontinuation Follow-up: range 16 weeks to 52 weeks	58 per 1000	38 per 1000 (25 to 59)	RR 0.66 (0.43 to 1.02)	1659 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

ACQ: Asthma Control Questionnaire; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; CI: confidence interval; FEV₁: forced expiratory volume in 1 second; MD: mean difference; IV: intravenous; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

^a The mean difference (0.28) is smaller than the minimum clinically significant difference (a reduction of 0.5 points).

^b The mean difference (-0.25) is smaller than the minimum clinically significant difference (a reduction of 0.5 points)

Benralizumab (SC) compared to placebo for asthma						
Patient or population: people with asthma						
Setting: community						
Intervention: benralizumab (SC)						
Comparison: placebo						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	n of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with benralizumab (SC)				
Rate of exacerbations requiring systemic corticosteroids Follow-up: range 48 weeks to 56 weeks	The mean rate in the placebo group was 0.98 events per participant per year ^d	The mean rate in the intervention groups was 0.37 fewer events per participant per year (0.44 fewer to 0.29 fewer)	Rate ratio 0.62 (0.55 to 0.70)	2456 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
Rate of exacerbations requiring emergency department treatment or admission Follow-up: range 48 weeks to 56 weeks	The mean rate in the placebo group was 0.11 events per participant per year ^b	The mean rate in the intervention groups was 0.04 fewer events per participant per year (0.06 fewer to 0.002 fewer)	Rate ratio 0.68 (0.47 to 0.98)	1537 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^e	There is greater heterogeneity (I ² = 43%) owing to inclusion of less severe participants in FitzGerald 2016 (a larger proportion who had only suffered one exacerbation the previous year, with correspondingly less potential for exacerbation)
Health-related quality of life (AQLQ) Scale from: 1 to 7 (higher is better) Follow-up: range 48 weeks to 56 weeks	The mean change in the placebo group ranged from 0.98 to 1.31 units	MD 0.23 higher (0.11 higher to 0.35 higher) ^c	-	1541 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	A change of ≥ 0.5 is considered the minimum clinically significant difference

Health-related quality of life (ACQ) Scale from: 0 to 6 (lower is better) Follow-up: range 48 weeks to 56 weeks	The mean change in the placebo group ranged from -1.19 to -0.76 units	MD -0.20 lower (-0.29 lower to -0.11 lower) ^d	-	2359 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	A change of ≥ 0.5 is considered the minimum clinically significant difference
Pre-bronchodilator FEV ₁ (L) Follow-up: range 48 weeks to 56 weeks	The mean change in the placebo group ranged from -0.01 L to 0.239 L	MD 0.10 L higher (0.05 L higher to 0.14 L higher)	-	2355 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
Serious adverse events Follow-up: range 48 weeks to 56 weeks	135 per 1000	109 per 1000 (89 to 136)	RR 0.81 (0.66 to 1.01)	2648 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
Adverse events leading to discontinuation Follow-up: range 48 weeks to 56 weeks	9 per 1000	19 per 1000 (9 to 41)	RR 2.15 (1.02 to 4.57)	2597 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	

* The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

ACQ: Asthma Control Questionnaire; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; CI: confidence interval; FEV₁: forced expiratory volume in 1 second; MD: mean difference; IV: intravenous; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate quality: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low quality: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low quality: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

^a Rounded mean of the rate in the placebo group of the eosinophilic and non-eosinophilic arms (as applicable) or the three studies: 1.33, 1.21, 0.68, 0.49, 0.93, 1.21.

^b Rounded mean of the rate in the placebo group of the two studies: 0.18 and 0.04.

^c The mean difference (0.23) is less than the minimum clinically significant difference (≥ 0.5).

Anmerkung/Fazit der Autoren

We found that participants with severe asthma, who had high numbers of a certain type of inflammatory cell (eosinophils) in the blood, benefited from taking mepolizumab, reslizumab or benralizumab through reduced asthma attacks. There were small improvements in quality of life and breathing tests, but these may be too small to be detected by patients. We agree with international guidelines that say that these treatments can be added to standard treatment for people with severe asthma. However, we think that further research is needed to clarify some aspects, such as how to assess treatment response and how long to give treatment for.

Kew KM et al., 2015 [15].

Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus addition of long-acting beta₂- agonists (LABA) for adults with asthma.

Fragestellung

To assess the efficacy and safety of adding a LAMA to ICS compared with adding a LABA for adults whose asthma is not well controlled on ICS alone.

Methodik

Population: adults (aged 18 years or older) whose asthma is not well controlled with ICS alone

Intervention: LAMA add-on

Komparator: LABA add-on

→ Studies involving the addition of the following LAMAs at any dose:

tiotropium (Spiriva HandiHaler or Respimat);

acclidinium bromide (Eklira Genuair);

glycopyrronium bromide (Seebri Breezhaler).

→ Eligible comparison groups were randomised to receive the same dose of ICS as the intervention group, with the addition of any of the following LABAs:

formoterol 12 or 24 mcg twice daily

salmeterol 50 mcg twice daily

vilanterol 22 mcg once daily

Endpunkte:

(1) primäre Endpunkte: Exacerbations requiring oral corticosteroids; Quality of life (measured on a validated asthma scale, e.g. Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ); Any serious adverse event.

(2) sekundäre Endpunkte: Exacerbations requiring hospital admission; Lung function (in particular, trough forced expiratory volume in one second (FEV₁)); Asthma control (measured on a validated scale, e.g. Asthma Control Questionnaire (ACQ), Asthma Control Test); Any adverse events

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis April 2015

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 RCTs (n= 2049)

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool; geplante Sensitivitätsanalyse für die primären Endpunkte unter Ausschluss von Studien mit hohem Verzerrungspotential, nicht-publizierten Daten

Heterogenität: I² nach Higgins/Thompson (greater than 30% → they reported it and explored possible causes by pre-specified subgroup analysis)

→ a priori definierte Subgruppen:

Duration of therapy (six months or less, more than six months).

Corticosteroid dose (according to GINA 2014 – defined low, medium and high cut-offs).

Dose and type of LABA (e.g. formoterol 24 mcg, salmeterol 50 mcg).

Dose and type of LAMA (e.g. tiotropium HandiHaler 18 mcg, tiotropium Respimat 5 mcg).

Ergebnisse

- 4 Studien eingeschlossen

Patientencharakteristika

- Baseline characteristics, with the exception of percentagemale and mean age, were generally poorly reported across studies. Mean percentage predicted FEV₁ at baseline was between 66% and 76% in the three studies reporting it (NCT00350207; NCT00565266; Rajanandh 2014; Rajanandh 2015). Mean ages were all between
- 37 and 45 years. The proportion of men and women was fairly balanced within studies reporting this information, and across studies the percentage of men ranged between 33% (NCT00565266) and 65% (LAMA group of Rajanandh 2014).
- All of the studies compared the LAMA, tiotropium, to salmeterol or formoterol, both used as an add-on drug to ICS. NCT01172808 and NCT01172821 were multi-arm twin trials that included separate arms for two doses of tiotropium Respimat, 2.5mcg daily and 5mcg daily. NCT00350207 used tiotropium at 5 mcg daily; NCT00565266, NCT01290874,

Rajanandh 2014, and Rajanandh 2015 used tiotropium HandiHaler 18 mcg daily, but only one of these contributed data to at least one meta-analysis.

Qualitätsbewertung: several studies were given high risk of bias ratings, particularly in the blinding domains and selective reporting, and there was some uncertainty in others, mostly due to insufficient reporting. However, most of the high risk of bias judgements were associated with studies that did not contribute data to the metaanalyses.

Studienergebnisse

Comparison 1. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) add-on versus long-acting beta₂-agonists (LABA) add-on				
Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Exacerbations (oral corticosteroid)	2		Odds Ratio (Random, 95% CI)	1.05 [0.50, 2.18]
2 Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) total	4		Mean Difference (Random, 95% CI)	-0.12 [-0.18, -0.05]
3 Serious adverse events (all)	4		Odds Ratio (Random, 95% CI)	0.84 [0.41, 1.73]
4 Exacerbations (hospital)	4		Odds Ratio (Random, 95% CI)	0.72 [0.18, 2.92]
5 Trough forced expiratory volume in 1 second (FEV ₁) (L)	4		Mean Difference (Random, 95% CI)	0.05 [0.01, 0.09]
6 Peak FEV ₁ (L)	3		Mean Difference (Random, 95% CI)	Totals not selected
7 Trough peak expiratory flow (PEF) (L/min)	4		Mean Difference (Random, 95% CI)	5.78 [0.86, 10.71]
8 Trough forced vital capacity (FVC) (L)	3	1745	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.03 [-0.02, 0.07]
9 Peak FVC (L)	2	1483	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-0.00 [-0.04, 0.03]
10 Asthma Control Questionnaire (ACQ) total	3		Mean Difference (Random, 95% CI)	0.06 [0.00, 0.13]
11 ACQ response	2	1563	Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.91 [0.73, 1.13]
12 Adverse events AEs (all)	3	1839	Odds Ratio (IV, Random, 95% CI)	1.11 [0.92, 1.35]
13 AEs classified as asthma	3	1839	Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.95 [0.74, 1.22]

Comparison 3. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) dose head-to-head				
Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Exacerbations (oral corticosteroid)	1	1036	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.69 [0.40, 1.22]
2 Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) total	2	973	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.01 [-0.09, 0.10]
3 Serious adverse events (SAEs) (all)	2	1036	Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.09 [0.47, 2.49]

Comparison 4. Sensitivity analysis excluding the cross-over trial				
Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Exacerbations (oral corticosteroid)	1		Odds Ratio (IV, Random, 95% CI)	Totals not selected
2 Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) total	3	1745	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-0.11 [-0.19, -0.03]
3 Serious adverse events (SAEs) (all)	3	1839	Odds Ratio (IV, Random, 95% CI)	0.79 [0.30, 2.07]

- Studies reporting exacerbations requiring OCS showed no difference between the two add-ons, but our confidence in the effect was low due to inconsistency between studies and because the confidence intervals (CI) included significant benefit of either treatment (odds ratio (OR) 1.05, 95%CI 0.50 to 2.18; 1753 participants; 3 studies);
- People taking LAMA scored slightly worse on two scales measuring quality of life (Asthma Quality of Life Questionnaire; AQLQ) and asthma control (Asthma Control Questionnaire;

ACQ); the evidence was rated high quality but the effects were small and unlikely to be clinically significant (AQLQ: mean difference (MD) -0.12, 95% CI -0.18 to -0.05; 1745 participants; 1745; 4 studies; ACQ: MD 0.06, 95% CI 0.00 to 0.13; 1483 participants; 3 studies).

- some evidence support small benefits of LAMA over LABA on lung function, including on our pre-specified preferred measure trough forced expiratory volume in one second (FEV₁) (MD 0.05 L, 95% CI 0.01 to 0.09; 1745 participants, 4 studies). However, the effects on other measures varied, and it is not clear whether the magnitude of the differences were clinically significant.
- More people had adverse events on LAMA but the difference with LABA was not statistically significant.

Kew KM et al., 2016 [14]

Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta₂-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma (Review)

Fragestellung

To assess the effects of adding a long-acting muscarinic antagonist (LAMA) to combination long-acting beta₂-agonists (LABA) and inhaled corticosteroids (ICS) in adults whose asthma is not well controlled by LABA/ICS

Methodik

Population:

- studies in adults (aged 18 years or older) with asthma who were taking LABA/ICS combination therapy

Intervention / Komparator:

- (1) LAMA add-on to any dose of LABA/ ICS combination therapy versus the same dose of LABA/ICS alone
- (2) LAMA versus placebo (if they required participants to be taking LABA/ICS combination therapy for inclusion in the trial)
- (3) We included studies involving the addition of the following LAMA at any dose.
 - Tiotropium (Spiriva Handihaler or Respimat).
 - Acclidinium bromide (Eklira Genuair).
 - Glycopyrronium bromide (Seebri Breezhaler).
- (4) allowed participants to continue using additional short- or long-acting medications (e.g. salbutamol, terbutaline and ipratropium, leukotriene receptor antagonists), provided they were not part of the randomised treatment.

Endpunkte:

- primäre Endpunkte: Exacerbations requiring oral corticosteroids; Quality of life (measured on a validated asthma scale, e.g. Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ); Serious adverse events (all causes)
- sekundäre Endpunkte: Exacerbations requiring hospital admission; Lung function (preferably trough forced expiratory volume in one second, or FEV₁); Asthma control

(measured on a validated scale, e.g. Asthma Control Questionnaire (ACQ), Asthma Control Test); Any adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- bis Januar 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane Risk of Bias Tool; geplante Sensitivitätsanalyse für die primären Endpunkte unter Ausschluss von Studien mit hohem Verzerrungspotential, nicht-publizierten Daten und Cross-over-Studien

- Heterogenität: I^2 nach Higgins/Thompson

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 completed RCTs (n=1197)

Charakteristika der Population:

- Four studies met the inclusion criteria, one of which was withdrawn prior to enrolment (NCT02127697). The other three studies were all multicentre, parallel, double-blind, double-dummy randomised controlled trials sponsored by Boehringer-Ingelheim.
- Kerstjens 2012a and Kerstjens 2012b randomised patients to one of two groups, tiotropium Respimat at a dose of 5 µg once daily or placebo. Ohta 2014 was a three-arm study randomising people to receive one of two doses of tiotropium Respimat, 2.5 µg or 5 µg daily, or placebo.
- Inclusion criteria that were common across the trials were that patients were aged between 18 and 75 years, diagnosed with asthma before age 40 as confirmed at screening with a range of similar lung function requirements, and had a score of at least 1.5 on the ACQ to confirm that it was symptomatic.
- The twin trials were more stringent with criteria relating to the duration and severity of asthma, requiring participants to have at least a five-year history of asthma, at least one exacerbation needing treatment with systemic glucocorticoids in the previous year, and stable high doses of LABA/ICS.
- Ohta 2014 required only a 12-week history of symptomatic asthma, and crucially that participants could be taking stable medium doses of ICS, "alone or in a fixed combination with a LABA, for at least four weeks".

Qualität der Studien:

- low risk of bias across domains
 - 4 double-blind, double-dummy trials comparing LAMA to placebo, including 1197 people with asthma taking combination LABA/ICS
 - für die quantitative Analyse wurden 3 Studien eingeschlossen

Studienergebnisse:

LAMA + LABA/ICS vs LABA/ICS

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Exacerbations requiring oral corticosteroids (patients with at least one)	2	907	Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.76 [0.57, 1.02]
2 Exacerbations requiring oral corticosteroids (number per patient)	2	907	Rate Ratio (Random, 95% CI)	0.79 [0.53, 1.17]
3 Time to first exacerbation requiring oral corticosteroids	2	907	Hazard Ratio (Random, 95% CI)	0.80 [0.63, 1.01]
4 Quality of life (AQLQ)	2	907	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.09 [-0.03, 0.20]
5 Serious adverse events	3	1197	Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.60 [0.24, 1.47]
6 Exacerbations requiring hospital admission	3	1191	Risk Difference (M-H, Random, 95% CI)	-0.01 [-0.04, 0.01]
7 Lung function (change in trough FEV ₁ L)	3	1191	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.07 [0.03, 0.11]
8 Lung function (change in trough FVC)	3	1191	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.07 [0.02, 0.13]
9 Asthma control (ACQ)	2	907	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-0.13 [-0.23, -0.02]
10 Asthma control (ACQ responder)	2	1192	Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.42 [0.88, 2.29]
11 Any adverse events	3	1197	Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.70 [0.52, 0.94]
12 Quality of life (AQLQ) by timeframe	2		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	Subtotals only
12.1 24-26 weeks	2	907	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.11 [-0.03, 0.24]
12.2 48-52 weeks	2	907	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.09 [-0.03, 0.20]

- People randomised to take a LAMA add-on had fewer exacerbations requiring oral corticosteroids than those continuing to take LABA/ICS alone, although the confidence intervals included no difference (OR 0.76, 95% CI 0.57 to 1.02) = moderate quality
- Over 48 weeks, 328 out of 1000 people taking their usual LABA/ICS would have to take oral corticosteroids for an exacerbation compared with 271 if they took a LAMA as well (95%CI 218 to 333 per 1000).
- Quality of life (AQLQ) was no better for those taking LAMA add-on than those taking LABA/ICS alone when considered in light of the 0.5 minimal clinically important difference on the scale (MD 0.09, 95% CI - 0.03 to 0.20)
- evidence for whether LAMA increased or decreased serious adverse events in this population was inconsistent (OR 0.60, 95% CI 0.24 to 1.47; I² = 76%).
- high quality evidence showing benefits to lung function (trough FEV₁ and FVC) and potentially small benefits to asthma control. People taking a LAMA add-on were less likely to experience non-serious adverse events.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Tiotropium add-on may have additional benefits over LABA/ICS alone to reduce the need for rescue oral steroids in people with severe asthma. The effect was imprecise, and there was no evidence for other LAMA preparations. Possible benefits on quality of life were negligible, and evidence for the effect on serious adverse events was inconsistent. There are likely to be small added benefits of tiotropium Respimat 5 µg daily on lung function and asthma control over LABA/ICS alone, and fewer non-serious adverse events. The benefit of tiotropium add-on on the frequency of hospital admission is not yet known, despite year-long trials.

Kommentare zum Review

- The studies added tiotropium Respimat to LABA/ICS therapy; however the exact LABA/ICS combination was not specified
- all of the studies were funded by industry

3.3 Systematische Reviews

Busse W et al., 2019 [3].

Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: Indirect treatment comparison.

Fragestellung

to compare the efficacy of licensed doses of mepolizumab, benralizumab, and reslizumab in patients with SEA, according to baseline blood eosinophil counts.

Methodik

Population:

- patients with SEA aged 12 years or greater

Intervention:

- mepolizumab, reslizumab, benralizumab

Komparator:

- Placebo als Brückenkomparator

Endpunkte:

- Clinically significant exacerbations, defined as an exacerbation requiring treatment with OCSs/systemic corticosteroids (for patients on maintenance OCSs, a >2-fold increase in dose was required) or requiring an emergency department (ED) visit or hospitalization; exacerbations requiring an ED visit/hospitalization; ACQ score (any version); and change from baseline prebronchodilator FEV1. Finally, all included studies had a randomized, double-blind, controlled study design.

Recherche/Suchzeitraum:

- Primary data source for this ITC was the published Cochrane by Farne et al. → siehe oben Reference [7]. Additional search on January 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Vermutlich analog Cochrane Publikation [7].

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Eleven studies were included: Results of the systematic literature search have previously been reported. From the Cochrane review, 9 studies were identified as eligible for inclusion in this ITC. Additional searches identified 11 further articles, 2 of which presented subgroup analyses relevant for this ITC that were not reported in the primary publications.

Charakteristika der Population:

- Across all studies, 3723 patients received either 100 mg of mepolizumab administered subcutaneously Q4W, 3 mg/kg reslizumab Q4W, 30 mg of benralizumab Q8W or placebo. Of the 385 and 551 patients in MENSA and MUSCA, respectively, who received either 100 mg of mepolizumab administered subcutaneously Q4W or placebo.

Qualität der Studien:

- K.A.

Studienergebnisse:

- All treatments significantly reduced the rate of clinically significant exacerbations and improved asthma control versus placebo in all blood eosinophil count subgroups.
- Mepolizumab reduced clinically significant exacerbations by 34% to 45% versus benralizumab across subgroups (rate ratio >400 cells/mL: 0.55 [95% CI, 0.35-0.87]; >300 cells/mL: 0.61 [95% CI, 0.37-0.99]; and >150 cells/mL: 0.66 [95% CI, 0.49-0.89]; all P < .05) and by 45% versus reslizumab in the 400 cells/mL or greater subgroup (rate ratio, 0.55 [95% CI, 0.36-0.85]; P 5.007).
- Asthma control was significantly improved with mepolizumab versus benralizumab (all subgroups: P < .05) and versus reslizumab in the 400 cells/mL or greater subgroup (P 5 .004).
- Benralizumab significantly improved lung function versus reslizumab in the 400 cells/mL or greater subgroup (P 5 .025).

Anmerkung/Fazit der Autoren

This ITC of the licensed doses suggests that mepolizumab was associated with significantly greater improvements in clinically significant exacerbations and asthma control compared with reslizumab or benralizumab in patients with similar blood eosinophil counts.

Xiong XF et al., 2019 [27].

Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of uncontrolled asthma: a metaanalysis of randomized clinical trials.

Fragestellung

to evaluate the overall efficacy and safety of dupilumab for the treatment of uncontrolled asthma.

Methodik

Population:

- adults/adolescents (≥ 12 years old) diagnosed with uncontrolled asthma
 - Uncontrolled asthma was defined based on current treatment with a medium-to-high-dose inhaled glucocorticoid (fluticasone propionate at a total daily dose of ≥ 500 μg or equipotent equivalent), plus up to 2 additional controllers (e.g., a long-acting β_2 -agonist or leukotriene receptor antagonist);

Intervention:

- dupilumab

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- lung function (FEV1), the 5-item Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) score, fractional exhaled nitric oxide (FENO), AM and PM asthma symptom scores, quality of life (AQLQ), severe exacerbation rate, or adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, the Cochrane Library and Chinese Biological Medicine (CBM) databases for articles published up to June 30, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Five studies involving 3369 patients

Charakteristika der Population:

- A single intervention group (dupilumab 300 mg qw and 300 mg q2w) was presented in 2 trials, and the remaining studies included 2 or more interventions (dupilumab 200 mg q2w, 200 mg q4w, 300 mg q2w, 300 mg q4w).
- Outcome reporting varied among the trials. FEV1 was reported in 5 studies
- Severe asthma exacerbations rate was reported in 4 trials. ACQ-5 scores, FENO, and AM and PM asthma symptom scores were reported in 3 trials. AQLQ was reported in 2 trials.

Qualität der Studien:

- All trials had a low risk of bias in terms of the 6 domains

Studienergebnisse:

- significant improvements with dupilumab in the first-second forced expiratory volume (FEV1) (SMD = 4.29, 95% CI: 2.78–5.81) and Asthma Quality of Life Questionnaire scores (SMD = 4.39, 95% CI: 1.44–7.34).
- Dupilumab treatments were also associated with significantly decreased 5-item Asthma Control Questionnaire scores (SMD = - 4.95, 95% CI: - 7.30 to - 2.60), AM and PM asthma
- symptom scores (SMD = - 5.09, 95% CI: - 6.40 to - 3.77; SMD = - 4.92, 95% CI: - 5.98 to - 3.86, respectively), and severe exacerbation risk (RR = 0.73; 95% CI: 0.67–0.79) compared with placebo, with similar incidence of adverse events.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Dupilumab treatment is relatively well-tolerated and could significantly improve FEV1, symptoms, asthma control, and quality of life, and reduced severe exacerbation risk in patients with uncontrolled asthma.

Kommentare zum Review

- Siehe auch Zayed Y et al. 2018 [28].

Liu W et al., 2019 [17].

Adverse events of benralizumab in moderate to severe eosinophilic asthma: A meta-analysis.

Fragestellung

to assess the incidence of these AEs in published randomized controlled trials (RCTs)

Methodik

Population:

- patients recruited into these studies were diagnosed with moderate to severe eosinophilic asthma; ≥ 12 years old

Intervention:

- intervention must include benralizumab

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- Embase, PubMed and Cochrane from inception to September 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bleecker 2016	+	+	+	+	+	+	+
Castro 2014	+	+	+	+	+	+	+
Ferguson 2017	+	+	+	+	+	+	+
FitzGerald 2016	+	+	+	+	+	+	+
Lavolette 2013	+	?	+	+	+	+	+
Nair 2017	+	?	+	+	+	+	+
Nowak 2015	+	+	+	+	?	+	+
Park 2016	+	?	+	+	?	+	+

Figure 2. Risk-of-bias summary.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Eight RCTs with 3788 patients

Charakteristika der Population:

- Of these 3788 patients, 2277 received brenalizumab treatment and the remaining 1511 received placebo, and a comparative analysis of different dose groups was included. All patients enrolled in the trials were from various experimental centers in a number of countries. All patients had a history of physician-diagnosed asthma requiring treatment with

medium-to-high dose ICS or ICS/LABA for at least 1 year or 2 years prior to screening, and post-bronchodilator reversibility of airflow obstruction $\geq 12\%$.

Qualität der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool

Studienergebnisse:

- Overall AEs (6 trials):
 - 7.61% (1448/2008) of patients in the benralizumab group developed bronchitis as compared to 10.04% (799/1063) of patients in the placebo group.
 - Fewer patients treated with benralizumab vs placebo experienced overall AEs (RR 0.94, 95% CI 0.90–0.98, P=.03, I²=14%).
- Serious AEs (SAEs) (7 trials):
 - benralizumab had a lower chance of suffering SAEs than patients in the placebo group (RR 0.82, 95% CI 0.68–0.98, P=.03, I²= 0%)
- Asthma (7 trials):
 - A statistically significant difference in worsening asthma between the patients receiving benralizumab and patients receiving placebo was observed (RR 0.72, 95% CI 0.61–0.85, P=.0001, I²=30%). Thus, the benralizumab group had a lower risk of worsening asthma than the placebo group
- Bronchitis (5 trials):
 - The benralizumab group had a lower probability of bronchitis than the placebo group (RR 0.76, 95% CI 0.59–0.96, P=.02, I²=0%)
- Sinusitis (5 trials):
 - benralizumab group had a lower probability of experiencing sinusitis than the placebo group (RR 0.65, 95% CI 0.49–0.86, P=.002, I²=0%)
- Headache (7 trials):
 - The benralizumab group was more likely to suffer headache than the placebo group (RR 1.42, 95% CI 1.07–1.87, P=.01, I²=0%)
- Pyrexia (4 trials):
 - a higher odds of pyrexia in the benralizumab group as compared to the placebo group (RR 2.26, 95% CI 1.32–3.87, P=.003, I²=0%)
- Other AEs: No increased incidence of death, hypersensitivity, injection-site reactions, nasopharyngitis, rhinitis, upper respiratory tract infection, influenza, cough, nausea, back pain or arthralgia was observed with benralizumab compared with placebo.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Benralizumab reduced the risk of SAEs, asthma exacerbation, bronchitis and sinusitis, and aggravated the risk of headache and pyrexia. Other AEs were comparable between the benralizumab group and placebo group. Therefore, benralizumab is a relatively safe drug, but vigilance regarding AEs is imperative during long-term treatment.

Bourdin A et al., 2018 [1].

Matching-adjusted indirect comparison of benralizumab versus interleukin-5 inhibitors for the treatment of severe asthma: a systematic review.

Fragestellung

to perform a MAIC of benralizumab versus IL-5-directed monoclonal antibodies for the treatment of patients with severe, uncontrolled asthma and with an eosinophilic phenotype.

Methodik

Population:

- patients with severe, uncontrolled asthma receiving medium- or high-dosage ICS plus an additional controller medication

Intervention/Komparator

- Indirekter Vergleich
 - IL-5R α /anti-IL-5 treatments with placebo

Endpunkte:

- annual rate of clinically significant exacerbations, annual rate of exacerbations requiring emergency department (ED) visit or hospitalisation, and pre-bronchodilator forced expiratory volume in 1 s (FEV1)

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, MEDLINE In-Process and CENTRAL databases from inception to August 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- risk of bias was assessed using a NICE checklist

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- In total identified: 32. For analysis:
 - The evidence networks generated for the placebo-anchored comparison of benralizumab versus mepolizumab included the benralizumab SIROCCO and CALIMA trials and the mepolizumab MENSA and DREAM trials (siehe Studiencharakteristika unten).
 - The evidence network for the placebo-anchored comparison of benralizumab versus reslizumab included the benralizumab SIROCCO and CALIMA trials and the reslizumab Study 3082 and Study 3083 trials.
 - In studies with several treatment arms, only active treatment arms that used licenced (European and USA) dosages were included.

Charakteristika der Population:

Table S4. Summary of study characteristics of benralizumab, mepolizumab, and reslizumab studies

Study characteristics	Benralizumab		Mepolizumab		Reslizumab	
	SIROCCO [3]	CALIMA [5]	MENSA [16]	DREAM [18]	Study 3082 [26]	Study 3083 [26]
Publication type	Journal and CSR	Journal and CSR	Journal and CSR	Journal and CSR	Journal	Journal
Interventions	Benralizumab 30 mg Q4W SC	Benralizumab 30 mg Q4W SC	Mepolizumab 75 mg Q4W IV	Mepolizumab 75 mg Q4W IV	Reslizumab 3.0 mg/kg IV	Reslizumab 3.0 mg/kg IV
	Benralizumab 30 mg Q8W SC	Benralizumab 30 mg Q8W SC	Mepolizumab 100 mg Q4W SC	Mepolizumab 250 mg Q4W IV	Placebo	Placebo
	Placebo	Placebo	Placebo	Mepolizumab 750 mg Q4W IV	-	-
	-	-	-	Placebo	-	-
Phase	III	III	III	IIb	III	III
Sample size	1205 (805) ^a	1306 (734) ^a	580	308	489	464
Method of randomisation	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate
Blinding status	Double-blind	Double-blind	Double-blind	Double-blind	Double-blind	Double-blind
Treatment duration	48 weeks	56 weeks	32 weeks	52 weeks	52 weeks	52 weeks
Primary outcome	<ul style="list-style-type: none"> Annual rate ratio of asthma exacerbations for patients receiving high-dose ICS + LABA vs placebo with baseline blood EOS ≥ 300 cells/μL 	<ul style="list-style-type: none"> Annual rate ratio of asthma exacerbations for patients receiving high-dose ICS + LABA vs placebo with baseline blood EOS ≥ 300 cells/μL 	<ul style="list-style-type: none"> Rate of clinically significant exacerbations 	<ul style="list-style-type: none"> Rate of clinically significant exacerbations 	<ul style="list-style-type: none"> The frequency of clinical asthma exacerbations per patient during the 52 week treatment period, with events adjudicated by an independent review committee 	<ul style="list-style-type: none"> The frequency of clinical asthma exacerbations per patient during the 52 week treatment period, with events adjudicated by an independent review committee

The highlighted cells indicate differences across the trials.

*Number in parenthesis represents patients for benralizumab Q8W and placebo arms.

TABLE 1 Comparison of baseline characteristics of patients included in benralizumab (SIROCCO, CALIMA) and mepolizumab (MENSA, DREAM) studies

Characteristics	SIROCCO		CALIMA (only high-dosage ICS subgroup)		MENSA			DREAM	
	Benralizumab Q8W	Placebo	Benralizumab Q8W	Placebo	Mepolizumab 100 mg SC	Mepolizumab 75 mg IV	Placebo	Mepolizumab 75 mg IV	Placebo
Patients n	398	407	364	370	194	191	191	153	155
Age mean \pm SD years	47.6 \pm 14.5	48.7 \pm 14.9	50.1 \pm 13.3	49.8 \pm 14.3	51.2 \pm 14.55	50.0 \pm 14.03	49.2 \pm 14.26	50.2 \pm 11.3	46.4 \pm 10.8
Male sex %	36.7	33.9	38.2	40.3	40.0	45.0	44.0	32.0	37.0
Race %									
White	72.1	74.2	85.2	86.8	77.0	79.0	77.0	91.0	90.0
Black	3.8	3.9	3.6	3.2	4.0	3.0	2.0	3.0	4.0
Asian	12.6	12.3	11.0	10.0	18.0	17.0	20.0	5.0	6.0
Other	11.6	9.6	0.3	0.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.0
BMI mean \pm SD kg·m ⁻²	28.21 \pm 6.18	28.93 \pm 7.07	29.0 \pm 6.5	29.25 \pm 6.54	27.60 \pm 5.58	27.68 \pm 5.68	28.04 \pm 5.58	28.4 \pm 6.0	28.3 \pm 6.1
FEV ₁ % pred mean	56.1 [#]	56.6 [#]	56.9	57.5	59.3	61.4	62.4	60 [#]	59 [#]
Morning PEF mean L·min ⁻¹	233.12	230.83	241.85	242.16	255.3	268.6	277	-	-
FEV ₁ /FVC %	65	66	64	65	63	64	64	68	67
FEV ₁ pre-bronchodilator L	1.68	1.66	1.72	1.76	1.73	1.85	1.86	1.81 [#]	1.90 [#]
Reversibility %	27.2	25.5	25.1	27.2	27.9 [#]	25.4 [#]	27.4 [#]	22.6 [#]	26.8 [#]
ACQ score [†]	2.8	2.87	2.82	2.73	2.26	2.12	2.28	2.2	2.5
Exacerbations in previous year									
Mean n	2.8	3	2.7	2.8	3.8	3.5	3.6	>3 [§]	>3 [§]
2 exacerbations %	63.3	60	62.9	63.5	38	43	47	46	42
>3 exacerbations %	36.68	40	36.81	36.49	61.86	57.07	52.88	54	57
Never smokers %	82.2	80.6	78.02 [#]	78.92 [#]	74 [#]	73 [#]	70 [#]	80 [#]	78 [#]
OCS use %	17.8	16.2	10.71 [#]	11.08 [#]	27 [#]	25 [#]	23 [#]	30.07 [#]	29.03 [#]
EOS ≥ 300 cells· μ L ⁻¹ %	67.08	65.6	65.6	67.02	51.5	53.4	55.4	56.2	45.16
EOS <300 cells· μ L ⁻¹ %	32.9	34.3	34.3	32.9	47.4	45.02	43.4	43.7	54.8
EOS count mean cells· μ L ⁻¹	469.8	456.5	463.4	490.8	290 [#]	280 [#]	320 [#]	250 [#]	280 [#]
IgE concentration IU·mL ⁻¹	-	-	-	-	149.72 ^{##}	180.32 ^{##}	150.12 ^{##}	-	-
Atopic status %	61.3	56.5	61.5	63.0	-	-	-	51.0	52.0
Nasal polypos %	19.0	19.0	16.8	18.1	14.4	16.7	17.2	7.0	10.0

Data in bold indicate differences across benralizumab and mepolizumab trials. For cells with no data listed, none were available. ICS: inhaled corticosteroid; Q8W: every 8 weeks [first three doses every 4 weeks]; SC: subcutaneous; IV: intravenous; BMI: body mass index; FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; PEF: peak expiratory flow; FVC: forced vital capacity; ACQ: Asthma Control Questionnaire; OCS: oral corticosteroid; EOS: eosinophil. [#]: data extracted from publications rather than clinical study reports; [†]: data reported at screening visit; [‡]: ACQ-6 in SIROCCO, CALIMA and DREAM, and ACQ-5 in MENSA; [§]: calculated from the reported frequency of exacerbations; ^{||}: calculated from the reported subgroup data; ^{##}: geometric means.

Qualität der Studien:

- “ Only phase 3 studies were included“

Studienergebnisse:

- After matching adjustment, benralizumab and mepolizumab reduced exacerbations versus placebo by 52% and 49%, respectively (rate ratio [RR] 0.94, 95% CI 0.78–1.13; n=1524)

and reduced the rate of exacerbations requiring hospitalisation/emergency department visit by 52% and 52%, respectively (RR 1.00, 95% CI 0.57–1.75; n=1524).

- Benralizumab and mepolizumab similarly improved pre-bronchodilator forced expiratory volume in 1 s at 32 weeks (difference 0.03 L, 95% CI –0.06–0.12; n=1443).
- Benralizumab and reslizumab patient populations were too dissimilar to generate a sufficient effective sample size to produce a reliable estimate for MAIC.

Anmerkung/Fazit der Autoren

MAIC is an accepted method for comparing treatments in lieu of head-to-head trials and is less subject to biases than standard ITC. To our knowledge, this is the first MAIC comparing monoclonal antibodies for the treatment of severe asthma. The MAIC demonstrated that, after adjustment for baseline population characteristics that differed across benralizumab versus mepolizumab trials, reductions in asthma exacerbation rates were similar, and improvements in FEV1 were slightly better but not statistically significant at all time points tested. Comparisons with reslizumab could not be performed because of insufficient ESS.

Sobieraj DM et al., 2018 [22].

Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting Muscarinic Antagonists With Asthma Control in Patients With Uncontrolled, Persistent Asthma A Systematic Review and Meta-analysis

+

Sobieraj DM et al., 2018 [23].

Intermittent Inhaled Corticosteroids and Long-Acting Muscarinic Antagonists for Asthma

Fragestellung

To conduct a systematic review and meta-analysis of the effects associated with LAMA vs placebo or vs other controllers as an add-on therapy to inhaled corticosteroids and the use of a LAMA as add-on therapy to inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists (LABAs; hereafter referred to as triple therapy) vs inhaled corticosteroids and LABA in patients with uncontrolled, persistent asthma

Methodik

Population:

- patients 12 years and older with uncontrolled, persistent asthma

Intervention vs Komparator:

- LAMA vs placebo or vs another controller as an add-on therapy to inhaled corticosteroids or that compared triple therapy vs inhaled corticosteroids and LABA

Endpunkte:

- asthma exacerbations (systemic corticosteroid use, hospitalization, emergency department visits, intensive care or intubation, or as defined by the study)
- mortality (all cause or asthma-specific),
- spirometry (measured as peak, trough, and area under the curve [AUC] values for forced expiratory volume in the first second [FEV1], forced vital capacity [FVC], and FEV1/FVC);

- asthma control (Asthma Control Test [ACT] or Asthma Control Questionnaires [ACQs; 5-, 6-, or 7-item]), asthma-related quality of life (Asthma Quality of Life Questionnaire [AQLQ], MiniAQLQ, and AQLQ for 12 y and older [AQLQ +12]),
- health care utilization (additional medication use, additional health resource use related to the intervention)

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane databases, and clinical trial registries (earliest date through November 28, 2017).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Risk of Bias Tool for RCTs

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 15 RCTs (n=7122)

Charakteristika der Population:

- All trials enrolled adults 18 years or older with the exception of 2 trials^{22,28} that were exclusively focused on children and adolescents aged 12 to 17 years.
- Sample sizes for individual studies ranged from 210²⁹ to 1071 participants.¹⁸ Eight RCTs compared LAMA vs placebo as add-on therapy to inhaled corticosteroids.^{17-22,29}
- Five of these trials^{17-19,29} also included a LABA group and were also used to evaluate the effect of LAMA vs LABA as add-on therapy to inhaled corticosteroids. An additional 3 trials²³⁻²⁵ compared LAMA with another controller, including LABA, doxofylline, and montelukast. Four RCTs evaluated triple therapy vs inhaled corticosteroids and LABA. Trials ranged from 15 days¹⁹ to 18 months²⁵ in duration.
- Trials included in this systematic review defined uncontrolled asthma based on the ACQ score. However, this is only 1 of many criteria recommended for assessment.¹ Likewise, although all patients were considered to have persistent asthma given their use of inhaled corticosteroids maintenance therapy, whether patients had mild, moderate, or severe persistent asthma was left to the reporting of the study authors.

Qualität der Studien:

- Most RCTs had a low risk of bias for random sequence generation (13 [86.7%]), allocation concealment (12 [80%]), incomplete data reporting (14 [93.3%]), selective reporting (12 [80%]), and other types of bias (15 [100%]). Three studies (20%) had a high risk of bias for blinding of participants and personnel and 2 studies (13.3%) for blinding of study outcomes.

Studienergebnisse:

LAMA vs Other Controllers as Add-on Therapy to Inhaled Corticosteroids

- Comparing LAMA with LABA as add-on therapy to inhaled corticosteroids, there was no statistically significant association of LAMA with
 - the risk of exacerbation requiring systemic corticosteroid (RR, 0.87 [95% CI, 0.53 to 1.42]; RD, 0.00 [95% CI, -0.02 to 0.02])

- in asthma worsening (RR, 1.00 [95% CI, 0.84 to 1.20]; RD, 0.00 [95% CI, -0.05 to 0.04]), or in the composite outcome including oral steroid use or increase in asthma medication (RR, 0.60 [95% CI, 0.15 to 2.42]; RD, -0.03 [95% CI, -0.12 to 0.06]).
- No deaths occurred in 3 RCTs and in the fourth trial 3 of 532 participants (0.6%) died in the LAMA group, 2 of these deaths were considered asthma-related (0.4%) whereas no deaths occurred in the LABA group.
- LAMA had no significant associations with ACQ scores with 1 trial reporting ACQ-6 score, 2 trials reporting ACQ-7 scores, and 2 trials reporting ACQ-7 responder analysis.
- No significant associations were found in measures of spirometry including the most frequently reported lung function measures of FEV1 trough, FEV1% predicted, and FVC trough with LAMA use
- No significant associations were found for AQLQ score

Triple Therapy vs Inhaled Corticosteroids and LABA

- Triple therapy was not significantly associated with the risk of exacerbation requiring systemic corticosteroids vs inhaled corticosteroids and LABA when the inhaled corticosteroid dose remained the same (RR, 0.84 [95% CI, 0.57 to 1.22]; RD, -0.01 [95% CI, -0.08 to 0.07]) (Figure 2A)
- it was significantly associated with a lower risk of asthma worsening (RR, 0.78 [95% CI, 0.72 to 0.86]; RD, -0.01 [95% CI, -0.22 to 0.01])
- (eFigure 3 in the Supplement) (Table 3).
- Two studies reported exacerbations requiring hospitalization and neither found a significant association at 48 weeks.
- No deaths occurred in the 3 trials included in this analysis, 2 of which were 48 weeks in duration and the third being 12 weeks in duration.
- No significant associations with ACQ-7 scores were found with triple therapy vs inhaled corticosteroids and LABA (Figure 2B). No consistent association for triple therapy on ACQ response was seen across studies (Table 3).
- Triple therapy was associated with improvements in some measures of spirometry, including FEV1 trough (MD, 0.07 [95% CI, 0.01 to 0.14]) and measures of FVC (peak MD, 0.11 [95% CI, 0.05 to 0.17]; trough MD, 0.09 [95% CI, 0.03 to 0.15]; AUC MD, 0.10 [95% CI, 0.04 to 0.17]) (Figure 3A, eFigures 6-10 in the Supplement).
- No significant association with AQLQ score or AQLQ score response was seen with triple therapy.
- Triple therapy was not significantly associated with improvements in rescue medication use vs combined inhaled corticosteroids and LABA therapy (Figure 3B).

1) Referenzen

2) 17.

3) Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, Pivovarova A, Engel M, Fabbri LM. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(2):315-322. PubMedGoogle ScholarCrossref

4) 18.

5) Kerstjens HA, Casale TB, Bleecker ER, et al. Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: two replicate, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, active-comparator, randomised trials. *Lancet Respir Med.* 2015;3(5):367-376. PubMedGoogle ScholarCrossref

6) 19.

7) Lee LA, Yang S, Kerwin E, Trivedi R, Edwards LD, Pascoe S. The effect of fluticasone furoate/umeclidinium in adult patients with asthma: a randomized, dose-ranging study. *Respir Med.* 2015;109(1):54-62. PubMedGoogle ScholarCrossref

8) 20.

- 9) Ohta K, Ichinose M, Tohda Y, et al. Long-term once-daily tiotropium Respimat is well tolerated and maintains efficacy over 52 weeks in patients with symptomatic asthma in Japan: a randomised, placebo-controlled study. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124109.PubMedGoogle ScholarCrossref
- 10) 21.
- 11) Paggiaro P, Halpin DM, Buhl R, et al. The effect of tiotropium in symptomatic asthma despite low- to medium-dose inhaled corticosteroids: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(1):104-13.e2.PubMedGoogle ScholarCrossref
- 12) 22.
- 13) Hamelmann E, Bateman ED, Vogelberg C, et al. Tiotropium add-on therapy in adolescents with moderate asthma: a 1-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):441-450.e8.PubMedGoogle ScholarCrossref
- 14) 23.
- 15) Rajanandh MG, Nageswari AD, Ilango K. Pulmonary function assessment in mild to moderate persistent asthma patients receiving montelukast, doxofylline, and tiotropium with budesonide: a randomized controlled study. *Clin Ther*. 2014;36(4):526-533.PubMedGoogle ScholarCrossref
- 16) 24.
- 17) Rajanandh MG, Nageswari AD, Ilango K. Assessment of montelukast, doxofylline, and tiotropium with budesonide for the treatment of asthma: which is the best among the second-line treatment? a randomized trial. *Clin Ther*. 2015;37(2):418-426.PubMedGoogle ScholarCrossref
- 18) 25.
- 19) Wechsler ME, Yawn BP, Fuhlbrigge AL, et al; BELT Investigators. Anticholinergic vs long-acting β -agonist in combination with inhaled corticosteroids in black adults with asthma: the BELT randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(16):1720-1730.ArticlePubMedGoogle ScholarCrossref
- 20) 26.
- 21) Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1198-1207.PubMedGoogle ScholarCrossref
- 22) 27.
- 23) Wang K, Tian P, Fan Y, Wang Y, Liu C. Assessment of second-line treatments for patients with uncontrolled moderate asthma. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(10):19476-19480.PubMedGoogle Scholar
- 24) 28.
- 25) Hamelmann E, Bernstein JA, Vandewalker M, et al. A randomised controlled trial of tiotropium in adolescents with severe symptomatic asthma. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1601100.PubMedGoogle ScholarCrossref
- 26) 29.
- 27) Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma Clinical Research Network. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2010;363(18):1715-1726.PubMedGoogle ScholarCrossref

Anmerkung/Fazit der Autoren

The association of LAMA with benefit may not be greater than that with LABA. Triple therapy was not associated with a lower risk of exacerbations.

Tian BP et al., 2017 [24].

Efficacy and safety of benralizumab for eosinophilic asthma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

We conducted a systematic review of the literatures to provide a summary of the relevant studies and to assess the efficacy and safety of administering benralizumab on clinical exacerbation, lung function, life quality, and adverse events (AEs) in asthma patients.

Methodik

Population:

- Eosinophilic asthma patients

Intervention:

- benralizumab

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- symptom control, lung function or AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed» Embase, and Cochrane Controlled Trials Register databases until May 31, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 articles on 9 RCTs (n=2321 patients)

Charakteristika der Population:

- The subjects were patients with uncontrolled severe or severe asthma in five articles [21, 29-32], asthma exacerbation in one article [19], and eosinophilic asthma in two studies from one article [20].
- Participants received intravenous benralizumab in two studies [20, 21], and the others received subcutaneous injections.

Qualität der Studien:

Table 2. Risk of bias of the included studies.

Source	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants & personal	Blinding of outcomes assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting
Laviolette (2013)						
Cohort 1	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Cohort 2	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Castro (2014)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Nowak (2015)	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes
Park (2016)	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes
FitzGerald (2016)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Bleecker (2016)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Nair (2017)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

Studienergebnisse:

Asthma Exacerbations.

- All six studies defined asthma exacerbation based on the unscheduled use of rescue medication.
- Among them, five studies defined asthma exacerbation as the use or increase dose of systemic steroids for at least three days [28-32], and one defined the criterion as an uncontrolled Symptom after the use of rescue albuterol or corticosteroids within 2 h, and required a visit to the emergency room [19].

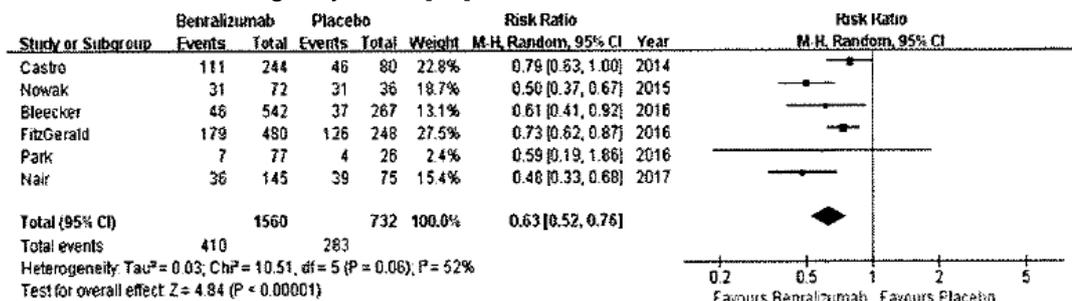


Figure 2. The effect of benralizumab versus placebo on exacerbations.

FEV1% changes from baseline

- Three studies assessed the responsiveness of FEV1 (forced expiratory volume in 1 sec) % of predicted value
- No significant difference was observed between the benralizumab and placebo groups in changes from baseline of FEV1% of the predicted value (SMD: -0.10, 95% CI: -0.31 to 0.10, $p = 0.33$). No statistical heterogeneity was observed ($I^2 = 0\%$, $p = 0.38$).
- Notably, two phase 3 studies (FitzGerald, CALIMA & Bleecker, SIROCCO) suggested that eosinophilic asthma subjects who were treated with benralizumab exhibited significant increases in the pre-bronchodilator FEV1 compared to placebo for patients receiving high-dosage ICSs plus LABA with baseline blood eosinophil counts of at least 300 cells/ μ L on both the Q4W (30 mg, every 4 weeks) and Q8W (30 mg, every 8 weeks) therapeutic schedules [29,30].
- For patients with baseline eosinophil counts lower than 300 cells/ μ L, an improvement in FEV1 after benralizumab treatment was noted in Castro et al.'s study (100 mg) but not in the trials conducted by FitzGerald et al. and Bleecker et al. [21, 29, 30].
- For the severe asthma, benralizumab treatment significantly increased the FEV1 at 20 weeks but not at over the entire 28-week trial period versus placebo [31].

Asthma Control Questionnaire (ACQ) score

- Although several trials described the ACQ scores, the ACQ data of four RCTs with 755 participants (544 in the benralizumab treatment group and 217 in the placebo-control group) could be analyzed together [19, 21, 31, 32].
- The findings from the meta-analysis suggested similar outcomes for the ACQ changes from baseline between the benralizumab and control groups (SMD: -0.10, 95% CI: -0.26 to 0.06, $p = 0.22$) in eosinophilic asthmatics.
- No significant heterogeneity was observed among the studies ($I^2 = 32\%$, $p = 0.22$) (Figure S2).

Asthma control and Quality of Life Assessment (AQLQ)

- In the eosinophilic asthma subpopulations, life quality was assessed using the AQLQ questionnaire [19, 21].
- The results from the pooled statistical analysis from these two studies showed no obvious improvement for the AQLQ score in the benralizumab arm compared to the placebo arm (SMD: -0.11, 95% CI: -0.32 to 0.10, $p = 0.3$), and statistical heterogeneity was not found ($I^2 = 0\%$, $p = 0.58$).
- However, as reported by three phase three clinical trials [29-31], health-related quality of life benefited from benralizumab treatment for the 30 mg Q8 schedule but not for the 30 mg Q4W schedule.

Adverse events

- Although seven studies included AEs, six studies reported total AEs that could be analyzed [20, 21, 29-32].

- A total of 1,216 of 1,646 patients suffered AEs in the benralizumab arms compared to 622 of the 847 controls in asthmatics who had a peripheral blood eosinophil count of at least 300 cells/ μ L, with a RR of 1.00 (95% CI: 0.95-1.05, $p = 0.96$).
- Statistical heterogeneity was not observed among the studies ($I^2 = 40\%$, $p = 0.13$).

- 28) 18. Park HS, Kim MK, Imai N, Nakanishi T, Adachi M, Ohta K, et al. A phase 2a study of benralizumab for patients with eosinophilic asthma in South Korea and Japan. *Internat Arch Allergy Immunol*. 2016; 169(3):135-145.
- 29) 19. Nowak RM, Parker JM, Silverman RA, Rowe BH, Smithline H, Khan F, et al. A randomized trial of benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, after acute asthma. *Am J Emerg Med*. 2015;33(1):14-20.
- 30) 20. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Olivenstein R, Katial R, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132(5):1086-1096. e1085.
- 31) 28. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusseau GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3(5):355-366.
- 32) 29. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chan E, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIOCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388(10056): 2115-2127.
- 33) 30. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388(10056): 2128-2141.
- 34) 31. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017; 376 (25):2448-2458.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, we found that the use of benralizumab, a humanized monoclonal antibody against IL-5R α , appears to be safe for controlling exacerbations but may not improve the lung function, ACQ or AQLQ score. These findings provided a foundation for the reasonable use of benralizumab for asthma patients. Additionally, larger samples and more high-quality studies are required to further investigate the efficacy and safety of benralizumab in asthma.

Fragestellung

We conducted a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) to assess the overall efficacy and safety of anti-interleukin 5 treatments on eosinophilic asthma.

Methodik

Population:

- adults/ adolescents (12 years or older) with a diagnosis of eosinophilic asthma,
- eosinophilic inflammation was shown by one or more criteria at study entry or in the previous year: a sputum eosinophil count ≥ 2.5 % or the eosinophil/lymphocyte and eosinophil/neutrophil (ELEN; a surrogate blood-based marker of sputum eosinophilia) index was positive, an exhaled nitric oxide concentration (FENO) ≥ 50 ppb, and an asthma-related peripheral blood eosinophil count ≥ 300 μL

Intervention:

anti-interleukin 5 therapy at any dose

Komparator:

others

Endpunkte:

lung function, asthma exacerbations, asthma control and quality-of-life scores, and adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

PubMed, Embase, the Cochrane Library, and the Chinese Biological Medicine (CBM) database for articles published up to June 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

12 RCTs (3340 patients)

Charakteristika der Population:

- The sample sizes ranged from 20 to 621 subjects.
- Of these, five studies used mepolizumab [7–11], four reslizumab [19–22], and three benralizumab [12, 23, 24].
- Treatment duration ranged from 1 day to 52 weeks and follow-up ranged from 12 to 52 weeks.
- The mean age of patients was 46.8 years old. [...]
- Five studies included severe eosinophilic asthmatics [8–11, 19], three studies included refractory or uncontrolled eosinophilic asthmatics [7, 20, 22], and the remaining studies did not specify asthma severity [12, 21, 23, 24].

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bel 2014	+	+	+	+	+	+	+
Bjermer L 2016	?	?	+	+	+	+	+
Castro 2011	+	+	+	+	+	+	+
Castro 2014	+	+	+	+	+	+	+
Castro 2015	+	+	+	+	+	+	+
Corren 2016	?	?	+	+	+	+	+
Haldar 2009	+	+	+	+	+	+	+
Laviolette 2013	+	+	+	+	+	+	+
Nair 2009	+	+	+	+	+	+	-
Ortega 2014	+	+	+	+	+	+	+
Park HS 2016	+	+	+	+	+	+	+
Pavord 2012	+	+	+	+	+	+	+

Fig. 8 Risk of bias summary of included studies

Studienergebnisse:

FEV1

- Nine trials reported the data on FEV1.
- Mepolizumab was used in four studies showed significant effect on FEV1 (MD = 0.09; 95 % CI, 0.03 to 0.14; P = 0.002).
- Reslizumab was reported in four studies, also could significantly improve FEV1 (MD=0.15, 95 % CI, 0.09 to 0.22; P < 0.001).
- Benralizumab was used in only one study (MD = 0.14, 95 % CI, 0.02 to 0.26; P = 0.02).
- Overall, anti-interleukin 5 treatment were associated with significant improvements in FEV1 (MD = 0.12; 95 % CI, 0.08 to 0.16; P < 0.001) (Fig. 2), with minimal heterogeneity (I² = 15 %, P = 0.3),

Asthma Quality-of-Life Questionnaire (AQLQ)

- Five trials provided data about AQLQ scores.
- The pooled analysis showed anti-interleukin 5 treatment was associated with a significant increase in AQLQ scores (MD = 0.23; 95 % CI, 0.13–0.34; P < 0.001), with no significant heterogeneity (I² = 0 %; P = 0.81).
- AQLQ scores improved both in
 - mepolizumab treatment (MD = 0.18; 95 % CI, 0.01–0.36; P = 0.04)
 - reslizumab (MD = 0.27; 95 % CI, 0.13–0.42; P < 0.001).
 - Benralizumab only used in one study (MD = 0.21; 95 % CI, -0.12–0.54; P = 0.22).

Asthma Exacerbations

- Six studies were included.

- Overall, compared with placebo, asthma exacerbations risk was significantly decreased with anti-interleukin 5 treatment (RR = 0.52; 95 % CI, 0.46 to 0.59; P < 0.001), and there was no heterogeneity among studies (I² = 0 %, P = 0.5).
- When looking at subgroups, mepolizumab (RR = 0.55; 95 % CI, 0.47 to 0.64; P < 0.001) and reslizumab (RR = 0.46; 95 % CI, 0.37 to 0.58; P < 0.001) were also linked to markedly lower asthma exacerbations.

Adverse Events

- Eight studies mentioned adverse events.
- Anti-interleukin 5 treatment was associated with a trend of lower adverse events incidence (RR = 0.93; 95 % CI, 0.89 to 0.97; P = 0.001), with no heterogeneity (I² = 0 %, P = 0.55).
- In subgroup analysis, however, we found no significant differences in both mepolizumab (RR = 0.96; 95 % CI, 0.9–1.03; P = 0.3) and benralizumab treatment groups (RR = 0.91; 95 % CI, 0.81–1.02; P = 0.09).
- Only treatment with reslizumab was associated with a trend of lower adverse events incidence (RR = 0.92; 95 % CI, 0.87–0.97; P = 0.003)
- The incidence of serious adverse events was low in the antiinterleukin 5 treatment group (1–16 %). Common adverse events were nasopharyngitis, headache, asthma worsening, injection-site reactions and upper respiratory tract infection

- 35) 7.
- 36) Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, Marshall RP, Bradding P, Green RH, Wardlaw AJ, Pavord ID (2009) Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 360(10):973–984CrossRefPubMedPubMedCentralGoogle Scholar
- 37) 8.
- 38) Nair P, Pizzichini MMM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, Hargreave FE, O’Byrne PM (2009) Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 360(10):985–993CrossRefPubMedGoogle Scholar
- 39) 9.
- 40) Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, Ortega HG, Pavord ID (2014) Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 371(13):1189–1197. doi: 10.1056/NEJMoa1403291 CrossRefPubMedGoogle Scholar
- 41) 10.
- 42) Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, Humbert M, Katz LE, Keene ON, Yancey SW, Chanez P, Investigators M (2014) Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 371(13):1198–1207CrossRefPubMedGoogle Scholar
- 43) 11.
- 44) Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleeker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, Chanez P (2012) Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 380(9842):651–659. doi: 10.1016/s0140-6736(12)60988-x CrossRefGoogle Scholar
- 45) 12.
- 46) Castro M, Wenzel SE, Bleeker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW, Gossage DL, Ward CK, Wu Y, Wang B, Khatri DB, Merwe R, Kolbeck R, Molfino NA, Raible DG (2014) Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med* 2(11):878–890. doi: 10.1016/S2213-2600%2814%2970201-2 CrossRefGoogle Scholar
- 47) 19.
- 48) Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, Wilkins HJ, Henkel T, Nair P (2011) Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 184(10):1125–1132. doi: 10.1164/rccm.201103-0396OC CrossRefPubMedGoogle Scholar
- 49) 20.
- 50) Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P (2015) Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 3(5):355–366. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9 CrossRefPubMedGoogle Scholar
- 51) 21.
- 52) Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M (2016) Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest*. doi: 10.1016/j.chest.2016.03.018 PubMedCrossRefGoogle Scholar
- 53) 22.
- 54) Bjerner L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M (2016) Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *Chest*. doi: 10.1016/j.chest.2016.03.032 PubMedCrossRefGoogle Scholar
- 55) 23.

- 56) Lavolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Olivenstein R, Katial R, Busse WW, Wenzel S, Wu Y, Datta V, Kolbeck R, Molfino NA (2013) Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 132(5):1086–1096.e1085. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.020 CrossRefPubMedPubMedCentralGoogle Scholar
- 57) 24.
- 58) Park HS, Kim MK, Imai N, Nakanishi T, Adachi M, Ohta K (2016) A phase 2a study of benralizumab for patients with eosinophilic asthma in South Korea and Japan. *Int Arch Allergy Immunol* 169(3):135–145. doi: 10.1159/000444799

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, the current meta-analysis indicated that anti-interleukin 5 treatment was well tolerated and could significantly improve FEV1, quality of life, and reduced asthma exacerbation risk in patients with eosinophilic asthma. Therefore, the humanized anti-interleukin 5 monoclonal antibodies may be effective and safe for eosinophilic asthma. The results highlight the importance of selection asthma phenotypes could derive clinical benefit from anti-interleukin 5 therapy. Nasopharyngitis was the most frequently reported adverse event in either study involving anti-interleukin 5 treatments, and benralizumab needs more data to support its safety profile.

Li J et al., 2017 [16].

Fragestellung

The efficacy and safety of reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: A systematic review and meta-analysis

Methodik

Population:

inadequately controlled, eosinophilic asthma

Intervention vs Komparator:

Reslizumab vs. others

Endpunkte:

Asthma exacerbation, a forced expiratory volume in 1 s (FEV1), Asthma Control Questionnaire (ACQ) score, blood eosinophil counts, the proportion of individuals who withdrawn due to adverse event (AE) and Upper respiratory AEs.

Recherche/Suchzeitraum:

Medline, Embase and Cochrane Controlled Trials Register databases until May 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

4 articles [16–19], reporting data from a total of 5 RCTs that compared reslizumab with placebo

Charakteristika der Population:

Table 1. Study and patient characteristics.

Study	Therapy in experimental group	Therapy in control group	Country	Sample size		Administration method	Duration of treatment	Dosage (mg)	Inclusion population
				Experimental	Control				
Castro M 2015 [16]	Reslizumab	Placebo	Asia, Australia, North America, South America, South Africa, and Europe	245/232	244/232	intravenous	16 weeks	(3.0 mg/kg)	Patients aged 12–75 with at least one blood eosinophil count of 400 cells per μ L or higher and inadequately controlled asthma
Castro M 2011 [17]	Reslizumab	Placebo	United States and Canada	53	53	intravenous	15 weeks	(3.0 mg/kg)	Patients aged 18–75 with asthma was poorly controlled associated with induced sputum eosinophils of 3% or more
Corren J 2016 [18]	Reslizumab	Placebo	United States	77	19	intravenous	16 weeks	(3.0 mg/kg)	Patients aged 18–65 years with asthma inadequately controlled
Bjerner L 2016 [19]	Reslizumab	Placebo	Sweden	106	105	Intravenous	16 weeks	(3.0 mg/kg)	Patients aged 12–75 years with inadequately controlled asthma and had at least one blood eosinophil count of \geq 400 cells/ μ L

Qualität der Studien:

Table 2. Quality assessment of individual study.

Study	Allocation sequence generation	Allocation concealment	Blinding	Loss to follow-up	Calculation of sample size	Statistical analysis	ITT analysis	Level of quality
Castro M 2015 [16]	A	A	A	7	YES	analysis of covariance	YES	A
Castro M 2011 [17]	A	A	A	0	YES	analysis of covariance	YES	A
Corren J 2016 [18]	A	A	A	1	YES	linear regression analysis	NO	A
Bjerner L 2016 [19]	A	A	A	3	YES	stratified Cochran-Mantel-Haenszel test	NO	A

Note. A - all quality criteria met (adequate): low risk of bias. B - one or more of the quality criteria only partly met (unclear): moderate risk of bias. C - one or more criteria not met (inadequate or not used): high risk of bias.

Studienergebnisse:

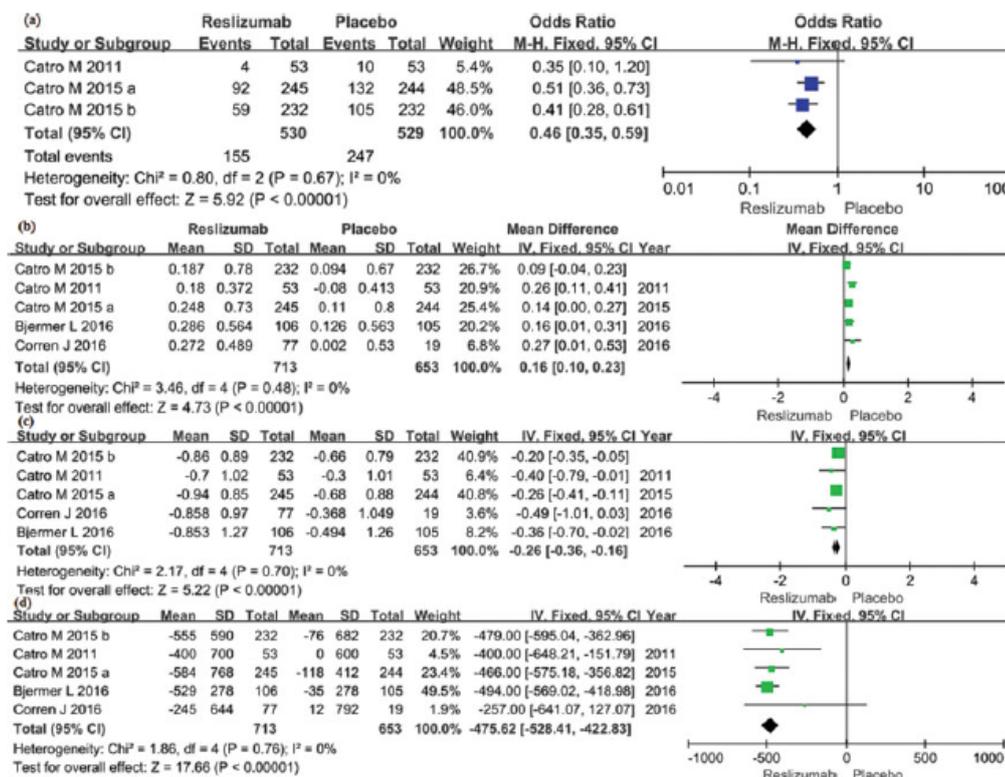


Figure 3. Forest plots showing changes in (a) asthma exacerbation, (b) FEV₁, (c) ACQ score and (d) blood eosinophil counts in the treatment studies. FEV₁: a forced expiratory volume in 1 second; ACQ: Asthma Control Questionnaire; SD: standard deviation, IV: inverse variance; CI: confidence interval, MH: mantel haenszel.

The proportion of individuals who withdrawn due to AE

- Five RCTs included the proportion of individuals who withdrawn due to AE data representing a cohort of 1365 participants (713 in the reslizumab group and 652 in the placebo group)
- The fixed-effects estimate of the OR was 0.86, and the 95% CI was 0.68 to 1.10 ($p = 0.24$). The result suggests that reslizumab and placebo were similar in terms of the incidence of withdrawn due to AE.

Upper respiratory AEs

- Five RCTs included the upper respiratory AEs data representing a cohort of 1365 participants (713 in the reslizumab group and 652 in the placebo group).
- The heterogeneity test showed $P = 0.94$, so we adopted the fixed-effects model (Figure 4), the OR was 0.67, and the 95% CI was 0.38 to 1.17 ($p = 0.16$).
- The result suggests that reslizumab and placebo were similar in terms of the incidence of upper respiratory AEs.

16. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015;3(5):355–66.

17. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am Respir Crit Care Med* 2011;184(10):1125–32.

18. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 Study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest*. in press.

19. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: A randomized phase 3 study. Chest. in press.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This meta-analysis indicates reslizumab to be an effective and safe treatment for eosinophilic asthma.

Cockle SM et al., 2017 [6].

Comparative effectiveness of mepolizumab and omalizumab in severe asthma: An indirect treatment comparison

Fragestellung

To collect all publicly available RCTs to support an indirect treatment comparison of mepolizumab and omalizumab in severe asthma

Methodik

Bayesian network meta-analysis (Details in Appendix B). A Frequentist network meta-analysis was also conducted.

Population:

- patients ≥ 12 years of age, with severe asthma (patients receiving >1000 mg/day beclomethasone dipropionate equivalent plus ≥ 1 additional controller, and with a documented history of exacerbations).
- This population definition was then further refined to incorporate treatment eligibility for mepolizumab and omalizumab, as far as data availability allowed. Two populations were defined,
 - 1) the Overlap population, which aimed to include patients eligible for both mepolizumab AND omalizumab, and
 - 2) the Trial population, which aimed to include patients eligible for either mepolizumab OR omalizumab

Intervention:

- mepolizumab and omalizumab

Komparator:

- placebo, in addition to SoC

Endpunkte:

- Primary pre-specified endpoints were the rate of clinically significant exacerbations and the rate of exacerbations requiring hospitalization.
- Pre-specified secondary endpoints included the change from baseline in health-related quality of life (HRQoL), measured by the St George's Respiratory Questionnaire or Asthma Quality of Life Questionnaire; change from baseline in lung function (FEV₁), or postbronchodilator FEV₁, or FEV₁% predicted, or morning peak expiratory flow (PEF; L/min) when these data were unavailable; change from baseline in asthma control measured by the Asthma Control Questionnaire; and the proportion of patients with any adverse events (AEs), serious AEs (SAEs), withdrawals due to AEs or fatal AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- A systematic literature review was conducted on August 5, 2014, and updated on July 8, 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Eigene Kriterien in Anlehnung an NICE: Randomisierung angemessen, allocation concealment, Gruppen vergleichbar hinsichtlich prognostisch relevanter Faktoren, Verblindung, Unterschiede bzgl. drop-outs zwischen den Gruppen, selektives Berichten von Endpunkten, ITT-Analyse

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- The systematic literature review identified seven mepolizumab publications corresponding to three distinct RCTs and 29 omalizumab publications, corresponding to 19 distinct RCTs
- Upon application of the ITC inclusion/exclusion criteria (PICOS), of the 22 identified RCTs, one mepolizumab study (...) and three omalizumab studies (...) were eligible for inclusion in the primary ITC analysis
 - OMA: N=527
 - Mepa: N=1298

Charakteristika der Population:

Table 2
Key characteristics of double-blind, randomized controlled trials included in the ITC.

Study duration (weeks)	Treatment arms ^a	Key inclusion criteria	Number of patients	Included in Overlap population ^b analysis	Included in Trial population ^c analysis
Mepolizumab-included studies					
MENSA [12] ^d	32 • Mepolizumab 100 mg SC every 4 weeks (n = 194) • Placebo (n = 191)	• Blood eosinophil counts ≥ 150 cells/ μ L at 527 initiation of treatment or ≥ 300 cells/ μ L in previous 12 months • ≥ 2 asthma exacerbation in previous 12 months	419	✓	✓
Omalizumab-included studies					
INNOVATE [16] ^d	28 • Omalizumab administered every 2 or 4 weeks to provide dose of ≥ 0.016 mg/kg per IU/mL of IgE (n = 209) • Placebo (n = 210)	• Persistent allergic asthma despite high doses of corticosteroids and long-acting β_2 agonists • ≥ 2 asthma exacerbation (or 1 severe exacerbation) in previous 12 months	419	✓	✓
Chanez et al., 2010 [9] ^e	16 • Omalizumab administered every 2 or 4 weeks as per EU prescribing information [9] (n = 20) • Placebo (n = 11)	• Persistent allergic asthma despite high doses of corticosteroids and long-acting β_2 agonists • ≥ 2 severe asthma exacerbations in previous 12 months	31	✓	✓
EXTRA [18] ^f	48 • Omalizumab ≥ 0.008 mg/kg per IU/mL of IgE every 2 weeks or ≥ 0.016 mg/kg of IgE every 4 weeks (n = 427) • Placebo (n = 421)	• Severe allergic asthma despite high doses of corticosteroids and long-acting β_2 agonists • ≥ 1 asthma exacerbation in previous 12 months	848	–	✓

IgE, immunoglobulin E; ITC, indirect treatment comparison; SCS, systemic corticosteroids.

^a For patients included in the base case meta-analysis only.

^b Including patients potentially eligible for both mepolizumab and omalizumab.

^c Including all patients eligible for mepolizumab regardless of their eligibility for omalizumab.

^d Provided data for all efficacy and safety endpoints in the primary Bayesian network meta-analysis of the Overlap and Trial populations.

^e Provided data for all safety endpoints in the primary Bayesian network meta-analysis of the Overlap and Trial populations.

^f Provided data for exacerbations and safety endpoints in the primary Bayesian network meta-analysis of the Trial population.

Qualität der Studien:

- die 4 ausgewerteten RCTs erfüllten fast alle Qualitätskriterien

Studienergebnisse:

- Although asthma control and QoL were pre-specified as efficacy endpoints for the ITC, feasibility assessment demonstrated there was insufficient data in the included studies for endpoint analysis.
- In the Overlap population, no differences between treatments in clinically significant exacerbations and exacerbations requiring hospitalization were found, although trends favored mepolizumab.

- In the Trial population, mepolizumab treatment produced greater reductions in clinically significant exacerbations (RR: 0.63 [95% CrI: 0.45,0.89]) but not exacerbations requiring hospitalization compared with omalizumab, although the trend favored mepolizumab.
- Both treatments had broadly comparable effects on lung function, and similar tolerability profiles

- ⁵⁹⁾ 9 Genetech. XOLAIR® Summary of Product Characteristics. ; 2009 (accessed May 2016) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf
- ⁶⁰⁾ 12 Ortega, H.G., Liu, M.C., Pavord, I.D. et al, Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014;371:1198–1207.
- ⁶¹⁾ 16 Humbert, M., Beasley, R., Ayres, J. et al, Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy.* 2005;60:309–316.
- ⁶²⁾ 18 Hanania, N.A., Alpan, O., Hamilos, D.L. et al, Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2011;154:573–582.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, this ITC compared the efficacy and tolerability of mepolizumab and omalizumab. Restrictions in terms of data availability led to a number of study limitations, which have been acknowledged and which were partially tested by additional scenarios and sensitivity analyses. These additional analyses supported the results from the primary analysis, which suggested that in patients with severe asthma eligible to receive both treatments, mepolizumab seems to be at least as efficacious as omalizumab at reducing exacerbations and improving lung function, and that the tolerability profiles of the two treatments do not seem to meaningfully differentiate.

Kommentare zum Review

- This study was funded by GlaxoSmithKline, alle Autoren sind Angestellte bei GSK
- asthma control and HRQoL could not be included in the analysis; different measures were used in the mepolizumab and omalizumab trials, preventing comparison
- differences in the length of time between clinical visits may influence patient recall of AEs, and the existence of an extension study for the mepolizumab population may have influenced the rate of withdrawals
- average patient age was greater in the mepolizumab MENSA trial (~50 years of age) than in the omalizumab INNOVATE and EXTRA trials (43e45 years of age). consequently, the number of asthma comorbidities in these patients may have differed, suggesting that the comparison of treatment AE profiles between RCTs should be interpreted with caution.

Cabon Y et al., 2017 [4].

Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo controlled trials

Fragestellung

Inconsistent results have been reported regarding IL-5 blockade treatment in asthma. There were no direct between-treatment comparisons.

Methodik

- A meta-analysis was first conducted to assess the efficacy of the IL-5 blockade strategy overall

- An indirect network meta-analysis was then performed to compare each anti-IL5 mAb efficacy and safety result using the Bayesian framework according to Cochrane's collaboration guidelines

Hinweis: Further eosinophilic subgroup analysis and sensitivity analysis were also conducted in case of heterogeneity.

Population:

- patients with severe asthma

Intervention:

- anti-interleukin-5 therapies (benralizumab, reslizumab and mepolizumab)

Komparator:

- Placebo (als Brückenkomparator)

Endpunkte:

- annual exacerbation rates, FEV₁ change from baseline and variations in asthma symptoms assessed by changes in the ACQ-5

Recherche/Suchzeitraum:

- from 1990 to September 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Metaanalyse: Cochrane tool / NMA: R-AMSTAR criteria were assessed to check the overall data quality

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Of the 11 clinical trials identified, 10 were considered eligible for the meta-analysis, reported in six separate publications and two publications describing two different trials each (total: 3421 patients)

Charakteristika der Population:

- The defined exacerbation and population characteristics were quite similar in the eight studies consisting of 10 trials, which involved a total of 3421 patients (59.6% females, average age 47.3 years, average BMI 28.0 kg/ m²)

Qualität der Studien:

- 7 RCTs with high quality, 3 RCTs with moderate quality

Studienergebnisse:

Metaanalyse:

- The annual exacerbation rate ratio of the three aggregated anti-IL-5 mAbs vs. placebo was 0.60 [0.50, 0.71], P < 0.01. This effect was assessed by a random effect model due to heterogeneity (I² = 0.61).
- The heterogeneity noted in the exacerbation rate ratios was due to the combined rate reduction in eosinophilic and non-eosinophilic 2014 Castro's studies. When these two trials

were excluded, the exacerbation rate estimates based on the fixed effect model were 0.52 [0.45, 0.60] ($P < 0.01$, $I^2 = 0$).

- The FEV1 change from baseline vs. placebo was 0.09 L [0.05; 0.12], $P < 0.01$, using a fixed effect model ($I^2 = 0.28$).
- The meta-analysis indicated an overall ACQ-5 change from baseline of -0.31 [-0.41, -0.21], $P < 0.01$, based on a fixed effect model ($I^2 = 0.11$) involving seven studies only, because of missing values in three studies.

Subgruppenanalyse:

- A specific meta-analysis was performed in the eosinophilic patient subgroup (> 300 mm³/L). For this subgroup, including five studies, the annual exacerbation rate ratio was 0.57 [0.47, 0.69], $P < 0.01$, $I^2 = 0.54$. FEV1 increased by 0.10 L [0.06, 0.14] ($P < 0.01$, $I^2 = 0$) in this subgroup. ACQ-5 changed by -0.33 [-0.45, -0.21] ($P < 0.01$, $I^2 = 0.21$).

Netzwerkmetaanalyse:

- Accordingly, the top three treatments with the greatest probability of being ranked first for reducing the exacerbation rate were reslizumab 3 mg/kg with $P1 = 51\%$, followed by mepolizumab 750 mg ($P1 = 22\%$) and mepolizumab 100 mg ($P1 = 13\%$).
- Corresponding rate ratio reductions regarding the exacerbation rate vs. placebo were 0.46 [0.3, 0.69] for reslizumab 3 mg/kg, 0.51 [0.35, 0.77] for mepolizumab 750 mg and 0.55 [0.37, 0.83] for mepolizumab 100 mg. As expected, benralizumab 2 mg did not significantly differ from placebo.
- Regarding the asthma control questionnaire (ACQ-5) findings, benralizumab 20 mg had the greatest probability of being ranked first (mean difference vs. placebo -0.38 [-0.97, 0.18], $P1 = 27\%$). Reslizumab 3 mg/kg (0.14 L [0.05, 0.24], $P1 = 37\%$) had the best likelihood of being ranked first for FEV1 improvement. Regarding safety concerns, we analysed non-severe adverse events first. Benralizumab 20 mg had the greatest probability of being ranked as the safest (RR = 0.94 [0.57, 1.54], $P1 = 28\%$), which was also in favour of the treatment. For severe adverse events, reslizumab was ranked as the best SAE reducer compared to placebo (RR = 0.81 [0.22, 3.03], $P1 = 37\%$), again in favour of the treatment.

Subgruppenanalyse:

- In the eosinophilic subgroup, the top three drugs for exacerbation rate reduction were reslizumab 3 mg/kg with a 0.46 [0.26, 0.81] rate ratio regarding the annual exacerbation rate vs. placebo, with a probability of being the best treatment $P1 = 41\%$.
- This treatment was followed by mepolizumab 750 mg with 0.49 [0.23, 1.02] ($P1 = 27\%$) vs. placebo, and then mepolizumab 100 mg with a 0.54 [0.31, 0.97] ($P1 = 11\%$) rate ratio regarding the annual exacerbation rate vs. placebo.
- On average, benralizumab 20 mg had the highest probability of being the best treatment for improving the FEV1 value (0.15L [0.30, 0.60], $P1 = 29\%$) and decreasing the ACQ-5 score (-0.36 [-2.28, 1.56], $P1 = 18\%$).

⁶³⁾ 12 Castro M, Mathur S, Hargreave F et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:1125–32.

⁶⁴⁾ 13 Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med* 2014; 2:879–90.

⁶⁵⁾ 15 Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3:355–66.

⁶⁶⁾ 16 Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371:1189–97.

⁶⁷⁾ 17 Ortega HG, Liu MC, Pavord ID et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371:1198–207.

- 68) 18 Pavord ID, Korn S, Howarth P et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380:651–9.
- 69) 19 Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:1062–71.
- 70) 20 Haldar P, Brightling CE, Hargadon B et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009; 360:973–84.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, anti-IL-5 treatment had significant effects in severe asthma patients with frequent exacerbations and evidence of eosinophilic inflammation. Reslizumab appeared to be the most effective mAb in reducing exacerbation rates and improving FEV1. Nonetheless, mepolizumab 100 mg and benralizumab 20 mg appeared to be excellent alternatives. No clear significant differences between treatments in terms of efficacy and safety were found due to the limited number of studies available.

Long-term effects, best duration of treatment and the risk of relapse after withdrawal are important issues that should be addressed in further studies. A clear definition of the satisfactory clinical response and the ideal response time for its assessment would also be warranted.

Kommentare zum Review

- Siehe auch: Casale TB et al. [5]

Wang FP et al., 2016 [25].

Efficacy and Safety of Anti-Interleukin- Therapy in Patients with Asthma A Systematic Review and Meta-Analysis

Fragestellung

We conducted a meta-analysis of randomized, controlled trials (RCTs) to assess whether anti-IL-5 monoclonal antibodies therapy is safe and effective in patients (more than 12 years) with asthma.

Methodik

Population:

adults/adolescents (12 years) with diagnosis of asthma

Intervention:

anti-interleukin-5 monoclonal antibody therapy at any dose

Komparator:

placebo-controlled or standard therapy

Endpunkte:

Primary outcomes: lung function [first second forced expiratory volume (FEV1), FEV1% of predicted value, peak expiratory flow (PEF), histamine PC20], the Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) scores, and asthma exacerbation

Secondary outcomes: adverse events and efficacy outcomes [blood eosinophil count, sputum eosinophils (%), short-acting β -agonist (SABA) rescue use].

Recherche/Suchzeitraum:

PubMed, Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) were searched for articles published from 1946 to October 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

20 RCTs

Charakteristika der Population:

Sample sizes ranged from 19 to 1306 subjects.

Nine, five, and six trials used mepolizumab [18-26], reslizumab [27-31], and benralizumab [32-37], respectively.

Treatment duration ranged from 1 day to 56 weeks and follow-up ranged from 12 to 56 weeks.

Nine studies involved patients with severe/refractory asthma [22-28, 36, 37]; four studies included patients with mild, mild to moderate, or moderate asthma [18-21]; the remaining studies did not specify asthma severity [29±35]. Corren et al. [30] and Castro et al. [33] studied patients with noneosinophilic asthma.

Qualität der Studien:

Most trials had low risk of bias across the six domains. The allocation sequence was adequately generated and concealed in fourteen trials, [22±29, 32±37]. The randomization techniques included computer generated randomization codes and minimization. The remaining trials did not report the method used, and we were unable to obtain this information. All but one study was described as double-blinded [20]. Almost all RCTs reported complete outcome data, only one trial reported on attrition insufficiently [27].

Studienergebnisse:

Subgroup analysis of asthma exacerbation and FEV₁ in RCTs.

Stratification	asthma exacerbation				FEV ₁			
	No. of Patients (Studies)	RR(95% CI)	P Value	I ² , %	No. of Patients (Studies)	MD(95% CI)	P Value	I ² , %
Subgroup analysis								
Effects model								
random-effects model	6072(13)	0.66(0.59–0.73)	<0.001	51	6725(14)	0.09(0.06–0.12)	<0.001	10
fixed effects model	6072(13)	0.63(0.59–0.67)	<0.001	51	6725(14)	0.09(0.06–0.12)	<0.001	10
Asthma severity								
mild or moderate asthma	362(1)	0.85(0.51–1.43)	0.55	...	365(2)	-0.02(-0.2–0.15)	0.8	0
severe asthma	4090(8)	0.59(0.53–0.65)	<0.001	23	3901(7)	0.11(0.07–0.14)	<0.001	35
mixed asthma	1620(4)	0.73(0.65–0.82)	<0.001	18	2459(5)	0.08(0.04–0.12)	<0.001	0

⁷¹⁾ Studies including patients with severe/refractory asthma

⁷²⁾ 22. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2009; 360(10):973±84. doi: 10.1056/NEJMoa0808991

⁷³⁾ 23. Nair P, Pizzichini MMM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. N Engl J Med. 2009; 360(10):985±93. doi: 10.1056/NEJMoa0805435

⁷⁴⁾ 24. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. 2012; 380 (9842):651±9. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X

⁷⁵⁾ 25. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2014; 371(13):1189±97. doi: 10.1056/NEJMoa1403291

- ⁷⁶⁾ 26. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014; 371(13):1198±207. doi: 10.1056/NEJMoa1403290 PMID: 25199059.
- ⁷⁷⁾ 27. Kips JC, O'Connor BJ, Langley SJ, Woodcock A, Kerstjens HA, Postma DS, et al. Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167(12):1655±9. Epub 2003/03/22. doi: 10.1164/rccm.200206-525OC PMID: 12649124.
- ⁷⁸⁾ 28. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184 (10):1125±32. Epub 2011/08/20. doi: 10.1164/rccm.201103-0396OC PMID: 21852542.
- ⁷⁹⁾ Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroid Anti-Interleukin-5 Therapy for Asthma and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016. doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)31324-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31324-1) PMID: 27609408.
- ⁸⁰⁾ ⁸¹⁾ 37. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016. doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)31322-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31322-8) PMID: 27609406.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our study indicates that anti-interleukin-5 therapy is safe and may reduce asthma exacerbation risk, slightly improve FEV₁, FEV₁%, and quality of life; and decrease blood and sputum eosinophil levels, although PEF, PC20 were not improved or SABA rescue use reduced. Antiinterleukin-5 therapy may therefore be beneficial as adjunct asthma therapy, particularly in severe and eosinophilic asthma.

Rodrigo GJ et al., 2016 [20].

Once-daily fluticasone furoate and vilanterol for adolescents and adults with symptomatic asthma. A systematic review with meta-analysis

Fragestellung

The objective of this systematic review was to assess the efficacy and safety of fluticasone furoate-vilanterol compared with ICS monotherapy or twice daily ICS-LABA formulations.

Methodik

Population:

- patients with asthma (12 years or older) with documented use of an ICS with or without a LABA

Intervention:

- Fluticasone furoate vilanterol

Komparator:

- ICS monotherapy or ICS-LABA twice-daily combinations

Endpunkte:

- pulmonary function (forced expiratory volume in 1 second [FEV₁] or peak expiratory flow rate [PEF]) as a primary outcome
- rescue medication use, health status (Asthma Quality of Life Questionnaire [AQLQ] total score), asthma control, number of patients with at least 1 severe asthma exacerbation (defined as a deterioration of asthma requiring the use of systemic corticosteroids for ≥3 days or a hospitalization or emergency department visit due to asthma), withdrawals,
- safety of treatment (adverse events [AEs], serious adverse events [SAEs], cardiac events, and pneumonia). A SAE was defined as any untoward medical occurrence that sometimes

results in death, is life-threatening, requires inpatient hospitalization, or results in persistent or significant disability or incapacity

Recherche/Suchzeitraum:

- bis Januar 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- risk of bias assessment according to recommendations outlined in the Cochrane Handbook

Heterogenität: Statistical heterogeneity was measured by the I2 test (<25% absence, 26%-39% unimportant, 40%-60% moderate, and 60%-100% substantial).

Subgruppen: a priori subgroup analysis, we explored the influence of the dose of fluticasone furoate-vilanterol (100/25 mg vs 200/25 mg once daily). Subgroups were compared using the residual Chi² test from the Peto odds ratios

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 RCTs (N=5.668)

Charakteristika der Population:

Characteristics of the Included Studies							
Study	Duration, wk	Patients, No. (% female)	Mean age (range), y	Racial characteristics	Mean baseline FEV ₁ , % predicted	Primary outcome	Selected comparisons
Bateman et al ²⁴	24–78	2019 (67)	42 (≥12)	W, 74%; A, 11%; AA, 5%	68	Asthma exacerbations	Fluticasone furoate–vilanterol, 100/25 µg once daily, vs fluticasone furoate, 100 µg once daily
Bernstein et al ²⁵	12	1039 (61)	46 (≥12)	W, 88%; A, <1%; AA, <1%	68	Weighted mean FEV ₁	Fluticasone furoate–vilanterol, 100/25 µg once daily, vs fluticasone furoate–vilanterol, 200/25 µg once daily, vs fluticasone furoate, 100 µg once daily
Bleecker et al ²⁶	12	609 (58)	40 (≥12)	W, 84%; A, 8%; AA, <1%	68	Trough FEV ₁ and @weighted mean FEV ₁	Fluticasone furoate–vilanterol, 100/25 µg once daily, vs fluticasone furoate, 100 µg once daily
Busse et al ²⁷	52	503 (63)	38 (≥12)	W, 67%; A, 25%; AA, 7%	74	AEs, SAEs Asthma exacerbations	Fluticasone furoate–vilanterol, 100/25 µg once daily, vs fluticasone furoate–vilanterol, 200/25 µg once daily, vs fluticasone propionate, 500 µg twice daily
Lin et al ²⁸	12	309 (59)	48 (≥12)		63	PM PEF	Fluticasone furoate–vilanterol, 200/25 µg once daily, vs fluticasone propionate, 500 µg twice daily
O’Byrne et al ²⁹	24	586 (59)	46 (≥12)	W, 84%; A, 9%; AA, 7%	67	Trough FEV ₁ and weighted mean FEV ₁	Fluticasone furoate–vilanterol, 200/25 µg once daily, vs fluticasone furoate, 200 µg once daily, vs fluticasone propionate, 500 µg twice daily
Woodcock et al ³⁰	24	806 (61)	43 (≥12)	W, 59%; A, 31%; AA, 10%	64	Weighted mean FEV ₁	Fluticasone furoate–vilanterol, 100/25 µg once daily, vs fluticasone propionate–salmeterol, 250/50 µg twice daily

Abbreviations: A, Asian; AA, African American; AE, adverse event; ICS, inhaled corticosteroids; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; PEF, peak expiratory flow; SAE, serious adverse event; W, white.

Qualität der Studien:

- Qualitätsbewertung: the studies had a high methodologic quality

Studienergebnisse:

Fluticasone furoate-vilanterol vs. fluticasone furoate, 100 mg (3 Studien) (no statistical heterogeneity among studies)

- fluticasone furoate-vilanterol significantly increased the percentage of patients symptom free and reduced the use of rescue medication. Fluticasone furoate-vilanterol also reduced significantly the number of patients with at least 1 severe asthma exacerbation (9.1% vs 13.2%, NNTB ¼ 24).
- no statistical significant differences in the rate of AEs, SAEs, pneumonia, or cardiac events (1.4% vs 1.3%) among both groups

Fluticasone Furoate-Vilanterol Group vs Fluticasone Propionate, 500 mg (3 Studien²⁷⁻²⁹)

- fluticasone furoate-vilanterol significantly increased the percentage of patients symptom free and reduced the number of patients with at least 1 severe asthma exacerbation (1.3% vs 2.4%, NNTB ¼ 88).
- No statistical difference in health status. Safety outcomes revealed no significant differences in AEs (1.4% vs 2.4%) or in the occurrence of pneumonia (0.4% vs 0.2%)
- fluticasone furoate-vilanterol group had a nonsignificant small increase in the frequency of cardiac events (6.4% vs 1.8%) compared with fluticasone propionate (Ergebnis von einer Studie²⁷)

Fluticasone Furoate/Vilanterol, 100/25 mg, vs Fluticasone Propionate/Salmeterol, 250/50 mg (1 Studie³⁰)

- At 24 weeks, there were no differences in trough FEV1, asthma control, health status, and safety across both treatment groups.

⁸²⁾ [24] Bateman ED, O'Byrne PM, Busse WW, et al. Once-daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone. *Thorax*. 2014;69:312e319.

⁸³⁾ [25] Bernstein DI, Bateman ED, Woodcock A, et al. Fluticasone furoate (FF)/vilanterol (100/25mg or 200/25 mg) or FF (100 mg) in persistent asthma. *J Asthma*. 2015;52:1073e1083.

⁸⁴⁾ [26] Bleecker ER, Lötvall J, O'Byrne PM, et al. Fluticasone furoate-vilanterol 100-25 mg compared with fluticasone furoate 100 mcg in asthma: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2:553e561.

⁸⁵⁾ [27] Busse WW, O'Byrne PM, Bleecker ER, et al. Safety and tolerability of the novel inhaled corticosteroid fluticasone furoate in combination with the b2 agonist vilanterol administered once daily for 52 weeks in patients 12 years old with asthma: a randomised trial. *Thorax*. 2013;68:513e520.

⁸⁶⁾ [28] Lin J, Kang J, Lee SH, et al. Fluticasone furoate/vilanterol 200/25 mg in Asian asthma patients: a randomized trial. *Respir Med*. 2015;109:44e53.

⁸⁷⁾ [29] O'Byrne PM, Bleecker ER, Bateman ED, et al. Once-daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma. *Eur Respir J*. 2014;43:773e782.

⁸⁸⁾ [30] Woodcock A, Bleecker ER, Lötvall J, et al. Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma: a randomized trial. *Chest*. 2013;144:1222e1229.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, according to the data from this systematic review, the use of once-daily fixed fluticasone furoate-vilanterol combination revealed a slight increase in terms of lung function compared with ICS monotherapy (fluticasone furoate and fluticasone propionate). However, the significance of advantages in other outcomes was unclear. The lack of therapeutic advantage and a trend toward an increased risk of cardiac events do not support the use of fluticasone furoate-vilanterol, 200/25 µg, and require close and careful monitoring. Future studies should focus on comparison of fluticasone furoate-vilanterol and other combination therapies for safety and efficacy in larger and racially diverse cohorts and studies conducted for a longer duration.

What Is the Role of Tiotropium in Asthma? A Systematic Review With Meta-analysis.

Fragestellung

The aim of this systematic review was to assess the efficacy and safety of tiotropium in patients with asthma.

Methodik

Population:

- adults and adolescents aged >12 years with symptomatic stable asthma of any severity and receiving inhaled corticosteroids (ICSs) or an ICS plus long-acting b₂-agonist (LABA)

Intervention:

- tiotropium

Komparator:

- any treatment

Endpunkte:

- primäre Endpunkte: FEV₁ and morning and evening peak expiratory flow (PEF)
- sekundäre Endpunkte: rescue medication use (puffs/d), asthma symptom-free days per week, quality of life (Mini-Asthma Quality of Life Questionnaire [AQLQ] total score), asthma control (Asthma Control Questionnaire 7 [ACQ-7] total score), ACQ-7 responder rate determined by the percentage of patients with an improvement (decrease) in the ACQ-7 total score of at least 0.5 points, asthma exacerbations (number of patients with one or more episodes that required the use of systemic corticosteroids), withdrawals (total and due to AEs), and safety (AEs and serious adverse events [SAEs]) as secondary outcomes

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Embase, CINAHL, Scopus, and CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) September 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane Risk of bias tool

- Heterogenität: I² test (≤25%, absent; 26%-39%, unimportant; 40%-60%, moderate; 60%-100%, substantial).

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 RCTs (n=4966)

Charakteristika der Population:

- The selected studies were grouped into three treatment protocols:
 - (1) tiotropium OD as add-on to ICS in patients with mild to moderate asthma, 6,18,21-28
 - (2) tiotropium OD added to ICS vs bid LABA plus ICS in patients with moderate asthma, 6,18,26,27
 - (3) tiotropium OD as add-on to LABA plus ICS vs LABA plus ICS in patients with severe asthma. 4,19,20
- Severity was determined according GINA (Global Initiative for Asthma) criteria. 2

- The duration of studies ranged between 4 and 52 weeks.
- Only one study was not sponsored by a pharmaceutical company. 6

Qualität der Studien:

- All but one of the studies showed a low risk of bias in the six items of the Cochrane instrument; the one study 4 had an unclear sequence generation, and concealment was judged to have a high risk of bias.

Studienergebnisse:

- Tiotropium Plus ICS vs LABA Plus ICS (4 Studien)
 - All included patients with moderate asthma
 - Tiotropium significantly improved morning PEF more than LABA, although the magnitude of the increase was small (6.6 L/min).
 - no significant difference in evening PEF between groups
 - no significant differences in peak and trough FEV₁
 - On the contrary, patients receiving LABA experienced a significant reduction in the use of rescue medication (-0.2 puffs/d) and an improved AQLQ total score (0.12 units) but without reaching the MCID.
 - no significant differences in asthma symptom-free days; ACQ-7 total score and responder rate; number of patients with at least one asthma exacerbation; and withdrawals, AEs (67.6% vs 72.8%), and SAEs (1.9% vs 2.5%).
- Tiotropium as Add-on to LABA Plus ICS (3 Studien)
 - in symptomatic patients with severe asthma
 - Tiotropium as add-on to LABA plus ICS was associated with significant improvements in morning and evening PEF (16 [P< .0004] and 20 L/min [P< .00001], respectively), heterogeneity among studies was moderate, and there was no evidence of systematic bias (P = .15 and P = .68).
 - triple therapy increased peak and trough FEV₁ significantly by a magnitude of 120 and 80 mL, respectively, compared with LABA plus ICS
 - combination of tiotropium, LABA, and ICS resulted in significant increases in AQLQ and ACQ-7 total scores, they did not reach the MCDI.
 - tiotropium showed a greater likelihood of achieving an MCID in ACQ-7 score (58.1% vs 45.1%), with an NNTB of 8.
 - Triple therapy showed a significant reduction in the number of patients who experienced at least one asthma exacerbation (18.2% vs 24.0%), with an NNTB of 17. no significant differences between groups in the remainder of outcomes.

TABLE 4] Tiotropium as Add-on to ICS Plus LABA vs ICS Plus LABA on Asthma Outcomes (Severe Asthma)

Outcome	Studies ^a	No.	Estimate	Effect (95% CI)	P % (P Value)
FEV ₁ peak (change from baseline) L	4, 19, 20 ⁽¹⁾ , 20 ⁽²⁾	1,169	MD	0.12 (0.09 to 0.16)	26 (.00001)
FEV ₁ trough (change from baseline) L	19, 20 ⁽¹⁾ , 20 ⁽²⁾	1,119	MD	0.08 (0.04 to 0.11)	20 (.00001)
Rescue medication use, puffs/d	20 ⁽¹⁾ , 20 ⁽²⁾	912	MD	-0.16 (-0.44 to 0.13)	0 (.28)
AQLQ (change from baseline)	4, 19, 20 ⁽¹⁾ , 20 ⁽²⁾	1,169	MD	0.12 (0.05 to 0.18)	26 (.003)
ACQ-7 (change from baseline)	20 ⁽¹⁾ , 20 ⁽²⁾	912	MD	-0.20 (-0.25 to -0.09)	73 (.98)
ACQ-7 (responder rate)	20 ⁽¹⁾ , 20 ⁽²⁾	907	RR	1.29 (1.13 to 1.46)	0 (.0001)
			NNTB	8 (5 to 15)	
No. patients with at least one episode of asthma exacerbation	19, 20 ⁽¹⁾ , 20 ⁽²⁾	1,119	RR	0.70 (0.53 to 0.94)	0 (.02)
			NNTB	17 (9 to 99)	
Total withdrawals	19, 20 ⁽¹⁾ , 20 ⁽²⁾	1,119	RR	0.96 (0.64 to 1.44)	22 (.85)
Withdrawals due to worsening asthma	19, 20 ⁽¹⁾ , 20 ⁽²⁾	1,119	RR	0.55 (0.18 to 1.66)	0 (.29)
Any AE	19, 20 ⁽¹⁾ , 20 ⁽²⁾	1,119	RR	0.77 (0.59 to 1.01)	15 (.06)
SAE	19, 20 ⁽¹⁾ , 20 ⁽²⁾	1,119	RR	0.71 (0.32 to 1.55)	55 (.39)

See Table 1-3 legends for expansion of abbreviations.
^a20⁽¹⁾, 20⁽²⁾ = trials 1 and 2 from Kerstjens et al.²⁸

- 89) 4. Fardon T, Haggart K, Lee DKC, Lipworth BJ . A proof of concept study to evaluate stepping down the dose of fluticasone in combination with salmeterol and tiotropium in severe persistent asthma . *Respir Med* . 2007 ; 101 (6) : 1218 - 1228 .
- 90) 6 . Peters SP , Kunselman SJ , Icitovic N , et al ; National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma Clinical Research Network . Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma . *N Engl J Med* . 2010 ; 363 (18) : 1715 - 1726
- 91) 18 . Bateman ED , Kornmann O , Schmidt P , Pivovarov A , Engel M , Fabbri LM . Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma . *J Allergy Clin Immunol* . 2011 ; 128 (2) : 315 - 322 .
- 92) 19 . Kerstjens HAM, Disse B, Schröder-Babo W, et al . Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial . *J Allergy Clin Immunol* . 2011 ; 128 (2) : 308 - 314 .
- 93) 20 . Kerstjens HA , Engel M , Dahl R , et al Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy . *N Engl J Med* . 2012 ; 367 (13) : 1198 - 1207 .
- 94) 21 . Clinical trials. BI Trial No.: 205.464 Boehringer Ingelheim website. http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/205/205.464_U13-2279-01.pdf . Accessed on May 10, 2014.
- 95) 22 . Clinical trials. BI Trial No.: 205.420. Boehringer Ingelheim website. http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/205/205.420_U12-2227-01-DS.pdf . Accessed on May 10, 2014.
- 96) 23 . Vogelberg C, Engel M, Moroni-Zentgraf P et al . Tiotropium in asthmatic adolescents symptomatic despite inhaled corticosteroids: A randomized dose-ranging study . *Respir Med* . 2014 ; 108 (9) : 1268 - 1276 . 24 . Beeh KM, Moroni-Zentgraf P, Ablinger O, et al . Tiotropium Respimat in asthma: a double-blind, randomized, dose-ranging study in adult patients with moderate asthma . *Respir Res* . 2014 ; 15 : 61 .
- 97) 25 . Clinical trials. BI Trial No.: 205.442. Boehringer Ingelheim website. http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/205/205.442_U13-1003-01.pdf . Accessed on May 10, 2014.
- 98) 26 . Clinical trials. BI Trial No.: 205.418. Boehringer Ingelheim website. http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/205/205.418_c02036039-03.pdf . Accessed on May 10, 2014.
- 99) 27 . Clinical trials. BI Trial No.: 205.419 Boehringer Ingelheim website. http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/205/205.419_c02036086-05.pdf . Accessed on May 10, 2014.
- 100) 28 . Clinical trials. BI Trial No.: 205.444. Boehringer Ingelheim website. http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/205/205.444_c01846621-02.pdf . Accessed on September 8, 2014.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Tiotropium resulted noninferiorly to salmeterol and superiorly to placebo in patients with moderate to severe asthma who were not adequately controlled by ICS or ICS/ salmeterol. Major benefits were concentrated in the increase in lung function and in the case of patients with severe asthma, in the reduction of exacerbations.

In conclusion, this systematic review suggests that tiotropium is noninferior to salmeterol and superior to placebo in patients with moderate to severe asthma

Major benefits are concentrated in lung function and, in patients with severe asthma, an increase in control and a decrease in exacerbations. Thus, tiotropium might be an alternative to LABA in patients with mild to moderate asthma whose symptoms are not well controlled by ICS alone or as an add-on therapy in patients with severe asthma not controlled with available medications, including ICS plus LABA

Kommentare zum Review

- Patientenpopulation umfasst u.a. Studien mit Patienten ab 12 Jahren
- Beide Autoren haben Interessenkonflikte

3.4 Leitlinien

Bundesärztekammer (BÄK), 2018 [2].

Nationale VersorgungsLeitlinie 3. Auflage, 2018 Asthma – Langfassung

Leitlinienorganisation/Fragestellung

die Sicherung der bestmöglichen Lebensqualität und sozialen Teilhabe für Betroffene durch eine individuell optimierte medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung von Komorbiditäten mit dem Ziel des Erhalts der bestmöglichen Lungenfunktion, der Minimierung von Nebenwirkungen und Langzeitfolgen und der Förderung der Adhärenz

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Primär werden die Mitgliedsgesellschaften der AWMF, die in den jeweiligen Themenbereichen aktiv sind sowie die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) angesprochen. Zusätzlich werden Patientenvertreter nach einem festgelegten Verfahren eingeladen. Die Repräsentativität der Leitliniengruppe zur Entwicklung der NVL wird in der Auftaktsitzung durch die Leitlinien-gruppe geprüft.

Die Koordination der NVL-Entwicklung obliegt dem ÄZQ. Jede neue NVL und jede Überarbeitung einer NVL wird bei der AWMF angemeldet.

Die Recherche kann abhängig von der Fragestellung, den vorhandenen Ressourcen und der Evidenzlage auf drei verschiedenen Ebenen (Leitlinien, Aggregierte Evidenz, Primärliteratur) erfolgen.

Die systematische Berücksichtigung der Evidenz zur Formulierung und Graduierung der Empfehlungen orientiert sich an GRADE. Für die endgültige Formulierung und Graduierung von Empfehlungen bei einer Präsenzveranstaltung wurde die Technik des Nominalen Gruppenprozesses

Für die Fälle, in denen Interessenkonflikte durch bezahlte Berater- oder Gutachtertätigkeit, bezahlte Vortragstätigkeit, Geschäftsanteile und Aktien oder Drittmittel durch die Industrie bezüglich eines Themas vorlagen, wurden Enthaltungen beschlossen

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane, Medline
 - Wirksamkeit und Sicherheit von Anti-IL-5-Antikörpern bei Patienten mit Asthma 28.03.2017
 - Wirksamkeit und Sicherheit von Benralizumab 26.04.2018
- Reviews: 26.03. 2016
- Leitlinien: bis 29.01.2016

LoE

- Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung

GoR

Tabelle 1: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation) [8]

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Positiv-Empfehlung	soll	↑↑
B	Abgeschwächte Positiv-Empfehlung	sollte	↑
O	Offene Empfehlung	kann	↔
B	Abgeschwächte Negativ-Empfehlung	sollte nicht	↓
A	Starke Negativ-Empfehlung	soll nicht	↓↓

Empfehlungen

Definition schweres Asthma

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>1-1 ERWACHSENE</p> <p>Bei Erwachsenen liegt ein schweres Asthma vor, wenn unter Therapie mit inhalativen Corticosteroiden (ICS) in Höchstdosis (siehe Tabelle 6) und mindestens einem zusätzlichen Langzeitmedikament (Langwirkendes Beta-2-Sympathomimetikum oder Montelukast) oder oralen Corticosteroiden (OCS) > 6 Monate/Jahr mindestens einer der folgenden Punkte zutrifft bzw. bei Reduktion der Therapie zutreffen würde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atemwegsobstruktion: FEV1 < 80% des Sollwertes (FEV1/FVC < LLN); • häufige Exazerbationen: ≥ 2 corticoidsteroidpflichtige Exazerbationen in den letzten 12 Monaten; • schwere Exazerbationen: ≥ 1 Exazerbation mit stationärer Behandlung oder Beatmung in den letzten 12 Monaten; • teilweise kontrolliertes oder unkontrolliertes Asthma (siehe Abbildung 2). 	Statement

Stufenschema

Medikamentöses Stufenschema ERWACHSENE				
Langzeittherapie	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4
		– ICS niedrigdosiert	– ICS niedrigdosiert + LABA (bevorzugt) oder – ICS mitteldosiert	– ICS mittel- bis hochdosiert + LABA (bevorzugt) oder – ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LAMA*
				Stufe 5
				– ICS in Höchstdosis + LABA + LAMA* – Vorstellung bei einem in der Behandlung von schwerem Asthma erfahrenen Pneumologen und – Anti-IgE- oder Anti-IL-5-(R)-Antikörper
Alternativen in begründeten Fällen:				
	– ICS niedrigdosiert	– LTRA	– ICS niedrigdosiert + LAMA* oder – ICS niedrigdosiert + LTRA	– ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LTRA oder – ICS mittel- bis hochdosiert + LAMA*
				– OCS (zusätzlich oder alternativ)
Bedarfstherapie	– SABA		– SABA oder – Fixkombination aus ICS und Formoterol, wenn diese auch die Langzeittherapie darstellt	
Asthmaschulung, Allergie-/Umweltkontrolle, Beachtung von Komorbiditäten				
Spezifische Immuntherapie (bei gegebener Indikation)				
Im Stufenschema werden zur besseren Übersicht übergeordnete Arzneimittelkategorien und keine einzelnen Präparate genannt. Nicht alle Präparate und Kombinationen sind für die jeweilige Indikation zugelassen (siehe Fachinformationen), teilweise handelt es sich um einen Off-Label-Use (siehe Kapitel 4 Medikamentöse Therapie).				
* aus der Gruppe der LAMA ist Tiotropium für die Behandlung des Asthmas zugelassen (Stand: September 2018)				
ICS: Inhalative Corticosteroide, IgE: Immunglobulin E, IL-5: Interleukin 5, LABA: Langwirkende Beta-2-Sympathomimetika, LAMA: Langwirkende Anticholinergika, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, OCS: Orale Corticosteroide, SABA: Kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika				

4.2 Allgemeine Therapieprinzipien innerhalb des Stufenschemas

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-3 Ein geringer Bedarf an kurzwirkenden Beta-2-Sympathomimetika (SABA) ist ein wichtiges Ziel und ein Kriterium für den Erfolg der Therapie.	Statement
4-4 ERWACHSENE Die Therapie mit inhalativen Corticosteroiden (ICS) soll bei Erwachsenen in den Therapiestufen 2 bis 5 die Basis der Langzeittherapie sein.	↑↑

Therapieintensivierung

4-10 Bei unkontrolliertem Asthma soll eine Intensivierung der Therapie den Stufenschemata folgend empfohlen werden.	↑↑
4-11 Bei teilweise kontrolliertem Asthma sollte eine Intensivierung der Therapie den Stufenschemata folgend erwogen werden.	↑
4-12 Nach einer Intensivierung der Langzeittherapie gemäß Stufenschema soll die Asthmakontrolle innerhalb von drei Monaten überprüft werden.	↑↑

Empfehlungen zu Stufe 4

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-29 ERWACHSENE Bei Erwachsenen soll in Stufe 4 bevorzugt die Kombination aus einem ICS im mittleren oder hohen Dosisbereich und einem LABA angewandt werden.	↑↑

Eine systematische Übersichtsarbeit [107] verglich die Kombinationstherapie von ICS plus LABA mit einer Dreifachkombination aus ICS, LABA und langwirksamen Anticholinergika (LAMA). Exazerbationen, die mit OCS behandelt werden mussten, traten bei Patienten, die die Dreifachkombination erhielten, seltener auf (271/1 000 vs. 328/1 000). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant (OR 0,76 (95% KI 0,57; 1,02); $I^2 = 1\%$, 2 RCTs, n = 907, Datenqualität moderat). Ebenfalls nicht signifikant waren die Unterschiede im Gruppenvergleich hinsichtlich der Lebensqualität, der schweren unerwünschten Effekte und der Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erforderlich machten. Die Asthmakontrolle, erhoben mit dem Asthma-Control-Questionnaire (ACQ-9), war zugunsten der Dreifachkombination verbessert (MD -0,13 (95% KI -0,23; -0,02); $I^2 = 0\%$, n = 907, 2 RCTs, Datenqualität hoch). Zudem waren jegliche unerwünschte Effekte bei Erhalt der Dreifachkombination seltener (OR 0,70 (95% KI 0,52; 0,94); $I^2 = 0\%$, 3 RCTs, n = 1 197, Datenqualität hoch). [107]

Die Autoren sehen eine additive Behandlung mit LAMA zu einer bereits bestehenden Medikation aus ICS in mittlerer oder hoher Dosis plus LABA als Therapiealternative für Patienten mit Asthma in Stufe 4. Wichtig ist, dass in der Stufe 4 alle verfügbaren Therapieoptionen ausgereizt werden, bevor die Therapie zur Stufe 5 eskaliert wird. Dabei entscheidet der Arzt individuell mit dem Patienten (siehe Kapitel 3.1 Gemeinsame Entscheidungsfindung), ob er zunächst die ICS-Dosis erhöht oder zu einer Dreifachkombination übergeht.

Alternative in begründeten Fällen in Stufe 4 bei Erwachsenen

In begründeten Fällen, insbesondere wenn Kontraindikationen gegen die bisher verwendeten Medikamente vorliegen oder unerwünschte Wirkungen bei deren Anwendung auftreten, empfehlen die Autoren auch die Kombination aus ICS mittel- bis hochdosiert, LABA und LTRA oder ICS mittel- bis hochdosiert und LAMA. In der systematischen Recherche wurden keine Metaanalysen identifiziert, die die Wirksamkeit und Sicherheit der Dreifachkombination evaluierten.

Empfehlung zu Stufe 5

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-32 ERWACHSENE Die Indikation zur Therapie mit monoklonalen Antikörpern sollte erst gestellt werden, wenn selbst unter dreimonatiger maximaler inhalativer antiobstruktiver Kombinationstherapie mit einem ICS in Höchstdosis, einem LABA und einem LAMA (Tiotropium) keine Asthmakontrolle erreicht wird.	↑

Darüber hinaus weist die Leitliniengruppe darauf hin, dass die Therapie mit monoklonalen Antikörpern in Stufe 5 sehr aufwändig und über einen längeren Zeitraum mit hohen Kosten verbunden ist. Vor diesem Hintergrund erachten sie es

als notwendig, dass die in der Empfehlung 4-32 genannte Dreifachkombination mit ICS höchstdo-siert (siehe Tabelle 6) über drei Monate evaluiert wird, bevor die Therapie mit monoklonalen Antikörpern initiiert wird. Der Eindruck aus der Versorgungssituation ist, dass die Kombination ICS plus LABA plus LAMA vor einer weiteren Therapieeskalation häufig nicht ausgeschöpft wird, da es sich um ein eher neueres Therapiekonzept handelt.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-33 ERWACHSENE</p> <p>Ein Therapieversuch mit Omalizumab für mindestens vier Monate soll bei Erwachsenen in Stufe 5 empfohlen werden, wenn folgende Kriterien vorliegen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schweres IgE-vermitteltes allergisches Asthma und • positiver Hauttest oder in-vitro Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen und • IgE-Serumkonzentration unter Berücksichtigung des Körpergewichts im therapierbaren Bereich und • erfolgte Eliminierung vermeidbarer Allergenexpositionen. 	

Im Cochrane-Review von Normansell et al. [115] senkte Omalizumab während der kontinuierlichen Corticosteroidgabe das Risiko für eine oder mehr Exazerbationen im Vergleich zu Placebo (OR 0,55 (95% KI 0,46; 0,65); $I^2 = 50\%$, 10 RCTs, $n = 3\ 261$, moderate Datenqualität) und die Häufigkeit von Hospitalisierungen (OR 0,16 (95% KI 0,06; 0,42); $I^2 = 0\%$, 4 RCTs, $n = 1\ 824$, moderate Datenqualität). Bei schwererer Erkrankung war der Effekt von Omalizumab hinsichtlich der Exazerbationen nicht mehr signifikant [115].

Die Daten zur Sicherheit wurden für die steroidstabile und die Ausschleichphase gemeinsam ausgewertet [115]. Schwere unerwünschte Wirkungen waren in der Gruppe der mit Omalizumab behandelten Patienten weniger wahrscheinlich (OR 0,72 (95% KI 0,57; 0,91); $I^2 = 7\%$, 15 RCTs, $n = 5\ 713$, Datenqualität moderat). Hinsichtlich jeglicher unerwünschter Wirkungen und Mortalität ergab sich kein Unterschied. Reaktionen an der Injektionsstelle waren unter Omalizumab höher (OR 1,72 (95% KI 1,33; 2,24); $I^2 = 42\%$; 9 RCTs, $n = 3\ 577$, Datenqualität moderat). [115]

Die gepoolten Auswertungen von Daten aus Studien mit einer Dauer von 52 bis 60 Wochen von Lai et al. zeigten ähnliche Tendenzen für die oben genannten Endpunkte [118].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-34 ERWACHSENE</p> <p>Ein Therapieversuch mit Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab für mindestens vier Monate sollte bei Erwachsenen in Stufe 5 erwogen werden, wenn folgende Kriterien vorliegen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schweres eosinophiles Asthma und • zweimaliger Nachweis einer Konzentration von > 300 Eosinophilen pro μl Blut außerhalb von Exazerbationen in den vergangenen zwei Jahren. 	

Im Vergleich zu Placebo senkte die subkutanen Gabe von Mepolizumab in einem Studienzeitraum von 32 Wochen (MENSA) die Rate klinisch relevanter Exazerbationen (0,83 vs. 1,74; Rate Ratio 0,47 (95% KI 0,35; 0,63); 1 RCT, $n = 385$, Datenqualität moderat) und die Anzahl der Exazerbationen, die das Aufsuchen einer Notaufnahme oder eine Hospitalisierung nach sich zogen [122]. Des Weiteren verbesserten sich die Lebensqualität und die Symptome signifikant, letztere allerdings nicht klinisch relevant [122].

Ein RCT (SIRIUS) [123] mit 135 Teilnehmern berichtet, dass durch die subkutane Applikation von Mepolizumab über einen Zeitraum von 24 Wochen im Vergleich zu Placebo mehr OCS eingespart werden konnten (OR 2,39 (95% KI 1,25; 4,56)). Auch die jährlich Exazerbationsrate verbesserte sich durch Mepolizumab trotz der OCS-Reduktion (Rate Ratio 0,68 (95% KI 0,47; 0,99) [123]. Die niedrige Fallzahl und die fehlende Verblindung der Ergebnisevaluation stellen allerdings ein Risiko für eine Verzerrung dar.

Die Phase-III-Studie von Corren et al. [125] prüfte die Abhängigkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von Reslizumab von der Eosinophilenzahl im Blut bei Patienten der Altersgruppe von 18 bis 65 Jahren über einen Zeitraum von 16 Wochen. Bei der Ausgangserhebung wiesen 20% der eingeschlossenen Patienten eine Eosinophilenzahl $\geq 400/\mu\text{l}$ auf. Eine klinisch relevante Verbesserung der Asthmakontrolle, gemessen mit dem ACQ-7, war unter Reslizumab häufiger als in der Placebogruppe. Je höher die Eosinophilenzahl war, desto deutlicher war die Verbesserung der Asthmakontrolle. Die Fallzahl für diese Subgruppenanalyse war jedoch gering und die Power der Studie genügte nicht, um repräsentative Ergebnisse zu generieren. [125]

Gestützt werden die Aussagen von Corren et al. [125] durch eine weitere Phase-III-Studie [126], bei der eine mindestens einmalige Erhöhung der Eosinophilenzahl auf $\geq 400/\mu\text{l}$ eines der Einschlusskriterien war. Untersucht wurden die

Dosierungen 0,3 mg/kg Körpergewicht (KG) und 3,0 mg/kg KG im Vergleich zu Placebo. Sowohl die Asthmasymptome als auch die Asthmakontrolle, erhoben mit dem ACQ, verbesserten sich in beiden Interventionsgruppen im Vergleich zu Placebo. Die Verbesserung der Lebensqualität, gemessen mit dem AQLQ, wurde nur bei der höheren Dosierung ersichtlich, war jedoch klinisch nicht relevant (delta of least square mean 0,359 (95% KI 0,047; 0,670). [126] Die Qualität der Studie ist durch ein unklares Risiko für Selektionsbias, Performance bias, Detection bias und ein hohes Risiko für Attrition bias limitiert.

Die subkutane Anwendung von Benralizumab bei schwerem Asthma wurde in zwei Phase-III-Studien (SIROCCO und CALIMA) untersucht, die sehr ähnliche Studiendesigns, jedoch leicht differierende Beobachtungszeiträume hatten [127,128]. In der Studie CALIMA führte die subcutane Gabe von Benralizumab im 4-Wochen-Intervall (Rate Ratio 0,64 (95% KI 0,49; 0,85) und im 8-Wochen-Intervall (Rate Ratio 0,72 (95% KI 0,54; 0,95)) über einen Zeitraum von 56 Wochen im Vergleich zu Placebo zur Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate [127]. In der Studie SIROCCO führte die subcutane Gabe von Benralizumab im 4-Wochen-Intervall (Rate Ratio 0,55 (95% KI 0,42; 0,71) und im 8-Wochen-Intervall (Rate Ratio 0,49 (95% KI 0,37; 0,64)) über einen Zeitraum von 48 Wochen im Vergleich zu Placebo zur Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate [128]. Die Asthmasymptome verbesserten sich im Vergleich zu Placebo in beiden Studien nur in der Gruppe der im 8-Wochen-Intervall behandelten Patienten [127,128]. Unklar bleibt, ob die Ergebnisevaluation in den Studien verblindet erfolgte.

Eine weitere Phase-III-Studie (BISE) untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Benralizumab im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit mildem bis moderatem Asthma: Hier ergaben sich hinsichtlich des Symptomscores und der asthmarelevanten Lebensqualität keine signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions- und der Placebogruppe [129].

Überdies untersuchte die Studie ZONDA [130] den corticosteroidsparenden Effekt von Benralizumab über einen Zeitraum von 28 Wochen. Die Chance einer Reduktion von OCS war bei der Gabe von Benralizumab im 4-Wochen-Intervall OR 4,09 (95% KI 2,22; 7,57) und im 8-Wochen-Intervall OR 4,12 (95% KI 0,22; 7,63) höher als bei der Gabe von Placebo [130].

Ein Wirksamkeitsvergleich zwischen den einzelnen monoklonalen Antikörpern wurde in der systematischen Recherche nicht identifiziert.

Zu Sicherheitsaspekten von Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab stehen bisher nur die Zulassungsstudien bzw. teilweise deren Verlängerungen zur Verfügung. In einigen Studien floss der nicht näher bzw. ungenau definierte Endpunkt „Verschlechterung des Asthmas“ als unerwünschte Wirkung ein: Hier blieb meist unklar, ob zum Beispiel auch die Effektivitätseindpunkte Exazerbationen oder Symptome mit ausgewertet wurden [123–126]. Teilweise wurde in den identifizierten Studien ersichtlich, dass es sich dabei auch um Exazerbationen handelt [127–130,139]. Vor diesem Hintergrund lassen sich ähnliche oder erhöhte Raten an unerwünschten und schweren unerwünschten Nebenwirkungen in der Placebogruppe erklären [122–130].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-38 ERWACHSENE</p> <p>Die Langzeittherapie mit systemischen Corticosteroiden soll bei Erwachsenen in Stufe 5 wegen der Gefahr schwerer Nebenwirkungen nicht empfohlen werden, es sei denn, die Asthmakontrolle ist trotz des kombinierten Einsatzes der verschiedenen Therapieoptionen der vorherigen Stufe sowie zusätzlich monoklonaler Antikörper (sofern indiziert und wirksam) unzureichend.</p>	

Auch wenn zum aktuellen Zeitpunkt nur begrenzte Langzeiterhebungen für die Sicherheit der verschiedenen monoklonalen Antikörper vorliegen (siehe Empfehlungen 4-33, 4-34 bis 4-37), werden die unerwünschten Langzeitwirkungen von systemischen Corticosteroiden als so erheblich eingeschätzt, dass die Leitliniengruppe OCS als nachrangige Therapieoption für die Langzeittherapie in Stufe 5 einordnen.

Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

NICE has produced guidance on the components of good patient experience in adult NHS services.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

This guideline will contain recommendations for the management of symptoms in adults, young people and children who have been diagnosed with asthma. Specific consideration will be given to subgroups based on age: children under 5 years; children aged 5–16 years; and adults and young people over 16 years of age.

Update: Following publication, and in accordance with the NICE guidelines manual, NICE will undertake a review of whether the evidence base has progressed significantly to alter the guideline recommendations and warrant an update.

Recherche/Suchzeitraum:

- 09/2016

LoE/GoR

Overall quality of outcome evidence in GRADE

Level	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	Any estimate of effect is very uncertain

Empfehlungen

Treatment in patients not on regular preventers

Review question: What is the clinical and cost effectiveness of using ICS + LABA as preventer and reliever therapy compared to using ICS + LABA as preventer and a SABA as reliever therapy?

20. If asthma is uncontrolled in adults (aged 17 and over) on a low dose of ICS and a LABA, with or without an LTRA, as maintenance therapy, offer to change the person's ICS and LABA maintenance therapy to a MART regimen with a low maintenance ICS dose.

21. If asthma is uncontrolled in adults (aged 17 and over) on a MART regimen with a low maintenance ICS dose, with or without an LTRA, consider increasing the ICS to a moderate maintenance dose (either continuing on a MART regimen or changing to a fixed-dose of an ICS and a LABA, with a SABA as a reliever therapy).

22. If asthma is uncontrolled in children and young people (aged 5 to 16) on a paediatric low dose of ICS and a LABA as maintenance therapy, consider changing their ICS and LABA

maintenance therapy to a MART regimen¹⁰ with a paediatric low maintenance ICS dose. Ensure that the child or young person is able to understand and comply with the MART regimen.

23. If asthma is uncontrolled in children and young people (aged 5 to 16) on a MART regimen¹¹ with a paediatric low maintenance ICS dose, consider increasing the ICS to a paediatric moderate maintenance dose (either continuing on a MART regimen or changing to a fixed-dose of an ICS and a LABA, with a SABA as a reliever therapy).

Quality of the clinical evidence:

The quality of the evidence ranged from High to Very Low quality. The majority of the evidence was either Moderate or High quality.

There was limited evidence regarding the total steroid dose, with only one study, one of the smaller studies, reporting this particular outcome.

The committee noted that 2 of the studies^{163, 185} compared MART versus ICS + LABA as maintenance and SABA as reliever where the doses were in the same category (i.e. low dose ICS + LABA) but there were differences in precise dosing or within class drug choice. The conclusions of these studies were similar to the overall body of evidence.

Review question: What is the most clinically and cost-effective drug (class or combination of drug classes) for the management of children, young people and adults with asthma who are currently taking optimal preventer therapy beyond ICS low dose when this fails to provide adequate control?

24. If asthma is uncontrolled in adults (aged 17 and over) on a moderate maintenance ICS dose with a LABA (either as MART or a fixed dose regimen) with or without an LTRA, consider:

- increasing the ICS to a high maintenance dose (this should only be offered as part of a fixed-dose regimen, with a SABA used as a reliever therapy) or
- a trial of an additional drug (for example, a long-acting muscarinic receptor antagonist or theophylline) or
- seeking advice from a healthcare professional with expertise in asthma.

Quality of the clinical evidence:

The quality of the evidence for this review ranged from Very Low to High quality. The majority of the evidence was either Low or Moderate quality. Most of the studies compared adding a new agent or increasing ICS dose against continuing on previous treatment with or without a placebo. The majority of the evidence was in people uncontrolled on ICS moderate dose. None of the evidence addressed the addition of treatment in people uncontrolled on ICS and LTRA.

Studies were found in which the baseline population were on treatment not recommended by the committee in this guideline. This included studies in people who were using a high or moderate dose ICS (without first adding in a LABA or LTRA). The committee included this population as it represents a group who are uncontrolled despite preventer treatment beyond the first line of low dose ICS, and because there will be patients currently on this treatment.

Trade-off between clinical benefits and harms

Uncontrolled on ICS moderate dose, adults

Possible interventions identified in the evidence at this stage included the addition of a LABA, addition of a LABA and conversion to MART, increasing ICS dose, addition of an LTRA, addition of a LAMA and addition of a theophylline. Any one of the additional preventers could be accompanied by an increase or decrease in steroid dose simultaneously.

Consistent with the review of interventions for those uncontrolled on ICS low dose, the addition of a LABA appeared to have the greatest benefit for critical outcomes like severe exacerbations. Again consistent with the previous review there was little difference between addition of a LABA and addition of an LTRA when compared directly, although the addition of an LTRA had less benefit than addition of a LABA when compared to continuing on ICS moderate dose. Consistent with the evidence in the population uncontrolled on ICS + LABA, the use of MART appeared to have clinically important benefits over ICS + LABA + SABA when required.

Uncontrolled on ICS high dose, adults

Possible interventions identified in the evidence at this stage included the addition of a LABA, addition of a LABA and conversion to MART and addition of an LTRA. Any one of the additional preventers could be accompanied by a change in steroid dose.

There was evidence of a clinically important benefit of addition of LABA compared to continuation on ICS high dose in terms of reliever medication use. The direct comparison between addition of LABA and conversion to MART as opposed to just addition of LABA showed a clinically important benefit for MART in terms of severe exacerbations

Global Initiative for Asthma (GINA), 2019 [13].

GINA – Global Initiative for Asthma

Global strategy for asthma management and prevention; updated 2019.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

LITERATURE REVIEWED FOR GINA 2019 UPDATE

The GINA report has been updated in 2019 following the routine twice-yearly review of the literature by the GINA Science Committee. The literature searches for 'clinical trial' publication types (see above) and meta-analyses identified a total of 1137 publications, of which 906 were screened out for duplicates, relevance and/or quality. The remaining 231 publications (149 'clinical trials' and 82 meta-analyses) were reviewed by at least two members of the Science Committee; 123 were subsequently discussed at face-to-face meetings in May 2018 in San Diego, USA and in September 2018 in Paris, France. A list of key changes in GINA 2019 can be found starting on p.12, and a tracked changes copy of the 2018 report is archived on the GINA website.

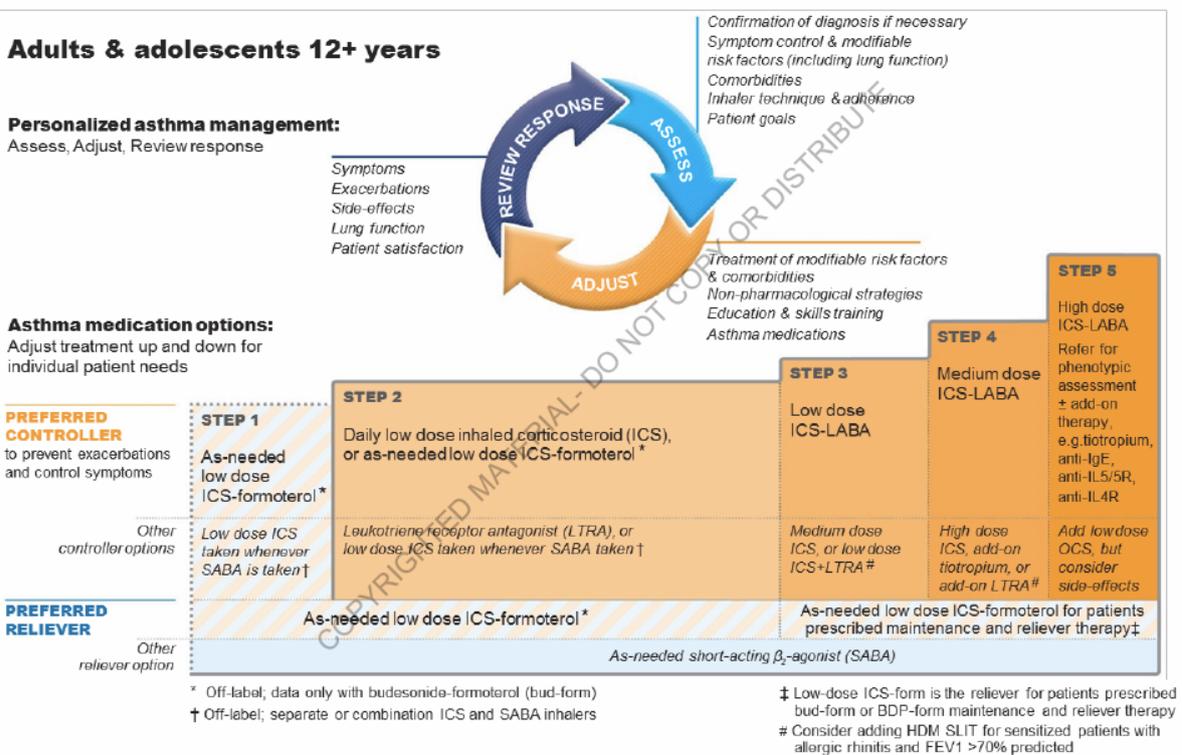
LoE : Abbildung

Evidence level	Sources of evidence	Definition
A	Randomized controlled trials (RCTs) and meta-analyses. Rich body of data.	Evidence is from endpoints of well designed RCTs or meta-analyses that provide a consistent pattern of findings in the population for which the recommendation is made. Category A requires substantial numbers of studies involving substantial numbers of participants.
B	Randomized controlled trials (RCTs) and meta-analyses. Limited body of data.	Evidence is from endpoints of intervention studies that include only a limited number of patients, post hoc or subgroup analysis of RCTs or meta-analysis of such RCTs. In general, Category B pertains when few randomized trials exist, they are small in size, they were under-taken in a population that differs from the target population of the recommendation, or the results are somewhat inconsistent.
C	Nonrandomized trials. Observational studies.	Evidence is from outcomes of uncontrolled or non-randomized trials or from observational studies.
D	Panel consensus judgment.	This category is used only in cases where the provision of some guidance was deemed valuable but the clinical literature addressing the subject was insufficient to justify placement in one of the other categories. The Panel Consensus is based on clinical experience or knowledge that does not meet the above listed criteria.

Sonstige methodische Hinweise

- keine Angabe des GoR.

Empfehlungen



STEP 3: Preferred controller options: Low dose ICS-LABA maintenance plus as-needed SABA, OR low dose ICS-formoterol maintenance and reliever therapy (adults and adolescents); medium dose ICS plus as-needed SABA OR low-dose combination ICS-LABA plus as-needed SABA (children 6-11 years)

Before considering a step up, check for common problems such as incorrect inhaler technique, poor adherence, and environmental exposures, and confirm that the symptoms are due to asthma (Box 2-4, p22).

Preferred Step 3 controller options for adults and adolescents

For adults and adolescents, there are two 'preferred' Step 3 options: combination low dose ICS-LABA as maintenance treatment with as-needed SABA as reliever, and low dose ICS-formoterol as both maintenance and reliever treatment. For patients receiving maintenance ICS treatment with as-needed SABA, adding LABA in a combination inhaler provides additional improvements in symptoms and lung function with a reduced risk of exacerbations compared with the same dose of ICS,¹⁹⁸⁻²⁰⁰ (Evidence A) but there is only a small reduction in reliever use.^{199,200} Currently approved

combination ICS-LABA inhalers for Step 3 maintenance treatment of asthma include low doses of fluticasone propionate-formoterol, fluticasone furoate-vilanterol, fluticasone propionate-salmeterol, beclometasone-formoterol, budesonide-formoterol and mometasone-formoterol (see Box 3-6, p.48). Effectiveness of fluticasone furoate-vilanterol over usual care was demonstrated for asthma symptom control in a large real-world study, but there was no difference in exacerbations.^{68,201}

The ICS-formoterol maintenance and reliever regimen can be prescribed with low dose beclometasone-formoterol or budesonide-formoterol. In adult and adolescent patients with ≥ 1 exacerbation in the previous year, the ICS-formoterol maintenance and reliever regimen significantly reduces exacerbations and provides similar levels of asthma control at relatively low doses of ICS, compared with a fixed dose of ICS-LABA as maintenance treatment or a higher dose of ICS, both with as-needed SABA²⁰²⁻²⁰⁷ (Evidence A). Low dose ICS-formoterol is the preferred reliever for patients prescribed the maintenance and reliever treatment regimen. It should not be used as the reliever for patients taking combination ICS-LABA medications with a different LABA.

Other Step 3 controller options for adults and adolescents

For adult patients with allergic rhinitis and sensitized to house dust mite, with suboptimally controlled asthma despite low to high dose ICS, consider adding sublingual allergen immunotherapy (SLIT), provided FEV₁ is $>70\%$ predicted.^{208,209} (see p.58).

Another option for adults and adolescents is to increase ICS to medium dose (see Box 3-6, p.48), but at a group level this is less effective than adding a LABA^{128,210,211} (Evidence A). Other less efficacious options are low dose ICS plus either LTRA²¹² (Evidence A) or low dose, sustained-release theophylline²¹³ (Evidence B).

Step 3 controller options for children 6-11 years

In children, after checking inhaler technique and adherence, and treating modifiable risk factors, the preferred options at a population level are to increase ICS to medium dose (see Box 3-6, p.48), (Evidence A)²¹⁴ or change to combination low dose ICS-LABA (Evidence A).²¹⁵ In a large study of children aged 4-11 years with a history of an exacerbation in the previous year, combination ICS-LABA was non-inferior to the same dose of ICS alone for severe exacerbations, with no difference in symptom control or reliever use.²¹⁶ There has been one study of maintenance and reliever therapy with low dose budesonide-formoterol in children; it showed a large reduction in exacerbations compared with the same dose of budesonide-formoterol with SABA reliever, or compared with higher dose ICS.²¹⁷ This regimen is not approved for children <12 years.

STEP 4: Preferred controller: Low dose ICS-formoterol as maintenance and reliever therapy (adults and adolescents), OR medium dose ICS-LABA maintenance plus as-needed SABA (adults, adolescents and children).

Although at a group level most benefit from ICS is obtained at low dose, individual ICS responsiveness varies, and some patients whose asthma is uncontrolled on low dose ICS-LABA despite good adherence and correct technique may benefit from increasing the maintenance dose to medium. High dose ICS is no longer recommended at Step 4.

Preferred Step 4 controller options for adults and adolescents

The selection of Step 4 treatment depends on the prior selection at Step 3. Before stepping up, check for common problems such as incorrect inhaler technique, poor adherence, and environmental exposures, and confirm that the symptoms are due to asthma (Box 2-4, p.36).

For adult and adolescent patients with ≥ 1 exacerbations in the previous year, combination low dose ICS-formoterol as maintenance and reliever treatment is more effective in reducing exacerbations than the same dose of maintenance ICS-LABA or higher doses of ICS²⁰⁶ (Evidence A). This regimen can be prescribed with low dose budesonide-formoterol or beclometasone-formoterol as in Step 3; the maintenance dose may be increased to medium if necessary. For patients taking low dose maintenance ICS-LABA with as-needed SABA, whose asthma is not adequately controlled, treatment may be increased to medium dose ICS-LABA¹⁵⁸ (Evidence B); combination ICS-LABA medications are as for Step 3.

Other Step 4 controller options for adults and adolescents

Tiotropium (long-acting muscarinic antagonist) by mist inhaler may be used as add-on therapy in patients aged 6 years and older; it modestly improves lung function^{218,219} (Evidence A) and modestly reduces exacerbations.²¹⁸⁻²²⁰ In Step 4, there is insufficient evidence to support ICS+tiotropium over ICS-LABA combination.²²⁰

For adult patients with allergic rhinitis and sensitization to house dust mite, with suboptimally controlled asthma despite low-high dose ICS, consider adding sublingual allergen immunotherapy (SLIT), provided FEV₁ is >70% predicted.^{208,209} (see p.58).

Theophylline should not be used in children. For medium or high dose budesonide, efficacy may be improved with dosing four times daily^{221,222} (Evidence B), but adherence may be an issue. For other ICS, twice-daily dosing is appropriate (Evidence D). Other options for adults or adolescents that can be added to a medium- or high-dose ICS but that are less efficacious than adding LABA, include LTRA²²³⁻²²⁷ (Evidence A), or low dose sustained-release theophylline¹⁹³ (Evidence B).

Step 4 options for children 6-11 years

For children 6–11 years, if asthma is not well controlled on moderate dose ICS (see Box 3-6, p.48), the recommendation is to refer the child for expert assessment and advice.

Tiotropium (long-acting muscarinic antagonist) by mist inhaler may be used as add-on therapy in children aged 6 years and older; it modestly improves lung function and reduces exacerbations.²¹⁸ (Evidence A).

STEP 5: Preferred option: Refer for phenotypic assessment and consideration of add-on treatment

Patients with persistent symptoms or exacerbations despite correct inhaler technique and good adherence with Step 4 treatment and in whom other controller options have been considered, should be referred to a specialist with expertise in investigation and management of severe asthma¹³⁶ (Evidence D).

The GINA Pocket Guide and decision tree on Diagnosis and Management of difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients are included in Chapter 3E (p.84). Treatment options that may be considered after optimization of existing therapy may include the following. **Always check local eligibility and payer criteria.**

- **Combination high dose ICS-LABA:** this may be considered in adults and adolescents, but the increase in ICS dose generally provides little additional benefit^{120,128,211,228} (Evidence A), and there is an increased risk of side-effects, including adrenal suppression.²²⁹ A high dose is recommended only on a trial basis for 3–6 months when good asthma control cannot be achieved with medium dose ICS plus LABA and/or a third controller (e.g. LTRA or sustained-release theophylline^{193,226} Evidence B).
- **Add-on tiotropium** (long-acting muscarinic antagonist) in patients aged ≥6 years whose asthma is not well-controlled with ICS-LABA. Add-on tiotropium (mostly 5µg once daily by mist inhaler) modestly improves lung function (Evidence A) and modestly increases the time to severe exacerbation requiring oral corticosteroids (Evidence B).^{219,220} There is no evidence with other LAMA preparations.²¹⁹
- **Add-on azithromycin** (three times a week, off-label) for adult patients with persistent symptomatic asthma despite moderate-high dose ICS and LABA reduced asthma exacerbations in eosinophilic²³⁰ and non-eosinophilic asthma^{230,231} (Evidence B) and improved asthma-related quality of life^{230,231} (Evidence B). Diarrhea was more common.²³⁰ Since macrolides such as azithromycin can cause ototoxicity and cardiac arrhythmia, asthma patients with hearing impairment²³⁰ or abnormal prolongation of the corrected QT interval^{230,231} were excluded from the studies. Before considering add-on off-label therapy with azithromycin in adult patients with uncontrolled or severe asthma, sputum should be checked for atypical mycobacteria, and the risk of increasing antimicrobial resistance at the patient and the population level should be taken into account.
- **Add-on anti-immunoglobulin E** (anti-IgE) (omalizumab) treatment: for patients aged ≥6 years with moderate or severe allergic asthma that is uncontrolled on Step 4-5 treatment^{232,233} (Evidence A).

- **Add-on anti-interleukin-5/5R** treatment (subcutaneous mepolizumab for patients aged ≥ 12 years; intravenous reslizumab for ages ≥ 18 years) or anti-interleukin 5 receptor treatment (subcutaneous benralizumab for ages ≥ 12 years), with severe eosinophilic asthma that is uncontrolled on Step 4-5 treatment (Evidence A).²³⁴⁻²³⁸
- **Add-on anti-interleukin-4R α** treatment (subcutaneous dupilumab) for patients aged ≥ 12 years with severe Type 2 asthma, or requiring treatment with maintenance OCS (Evidence A).^{239,240}
- **Sputum-guided treatment:** for adults with persisting symptoms and/or exacerbations despite high-dose ICS or ICS-LABA, treatment may be adjusted based on eosinophilia ($>3\%$) in induced sputum. In severe asthma, this strategy leads to reduced exacerbations and/or lower doses of ICS¹⁵⁸ (Evidence A).
- **Add-on treatment with bronchial thermoplasty:** may be considered for some adult patients with severe asthma^{136,241} (Evidence B). Evidence is limited and in selected patients (see p.59). The long term effects compared with control patients, including for lung function, are not known.
- **Add-on low dose oral corticosteroids** (≤ 7.5 mg/day prednisone equivalent): may be effective for some adults with severe asthma¹³⁶ (Evidence D), but are often associated with substantial side effects^{242,243} (Evidence B). They should only be considered for adults with poor symptom control and/or frequent exacerbations despite good inhaler technique and adherence with Step 4 treatment, and after exclusion of other contributory factors and other add-on treatments. Patients should be counseled about potential side-effects (Evidence D).²⁴³ They should be assessed and monitored for risk of corticosteroid-induced osteoporosis, and those expected to be treated for ≥ 3 months should be provided with relevant lifestyle counselling and prescription of therapy for prevention of osteoporosis (where appropriate).²⁴⁴

Stepping up asthma treatment

Asthma is a variable condition, and periodic treatment adjustments by the clinician and/or the patient may be needed.²⁴⁹

- **Sustained step up (for at least 2–3 months):** although at a group level most benefit from ICS is obtained at low dose, individual ICS responsiveness varies, and some patients whose asthma is uncontrolled on low dose ICS-LABA despite good adherence and correct technique may benefit from increasing the maintenance dose to medium. A step up in treatment may be recommended (Box 3-5, p31) if the symptoms are confirmed to be due to asthma; inhaler technique and adherence are satisfactory; and modifiable risk factors such as smoking have been addressed (Box 3-8, p38). Any step-up should be regarded as a therapeutic trial, and the response reviewed after 2–3 months. If there is no response, treatment should be reduced to the previous level, and alternative treatment options or referral considered.
- **Short-term step up (for 1–2 weeks):** an occasional short-term increase in maintenance ICS dose for 1–2 weeks may be necessary; for example, during viral infections or seasonal allergen exposure. This may be initiated by the patient according to their written asthma action plan (Box 4-2, p61), or by the health care provider.
- **Day-to-day adjustment:** for patients prescribed combination budesonide-formoterol or beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment, the patient adjusts the number of as-needed doses of ICS-formoterol from day to day according to their symptoms, while continuing the maintenance dosage.

PART E. DIFFICULT-TO-TREAT AND SEVERE ASTHMA IN ADULTS AND ADOLESCENTS

KEY POINTS

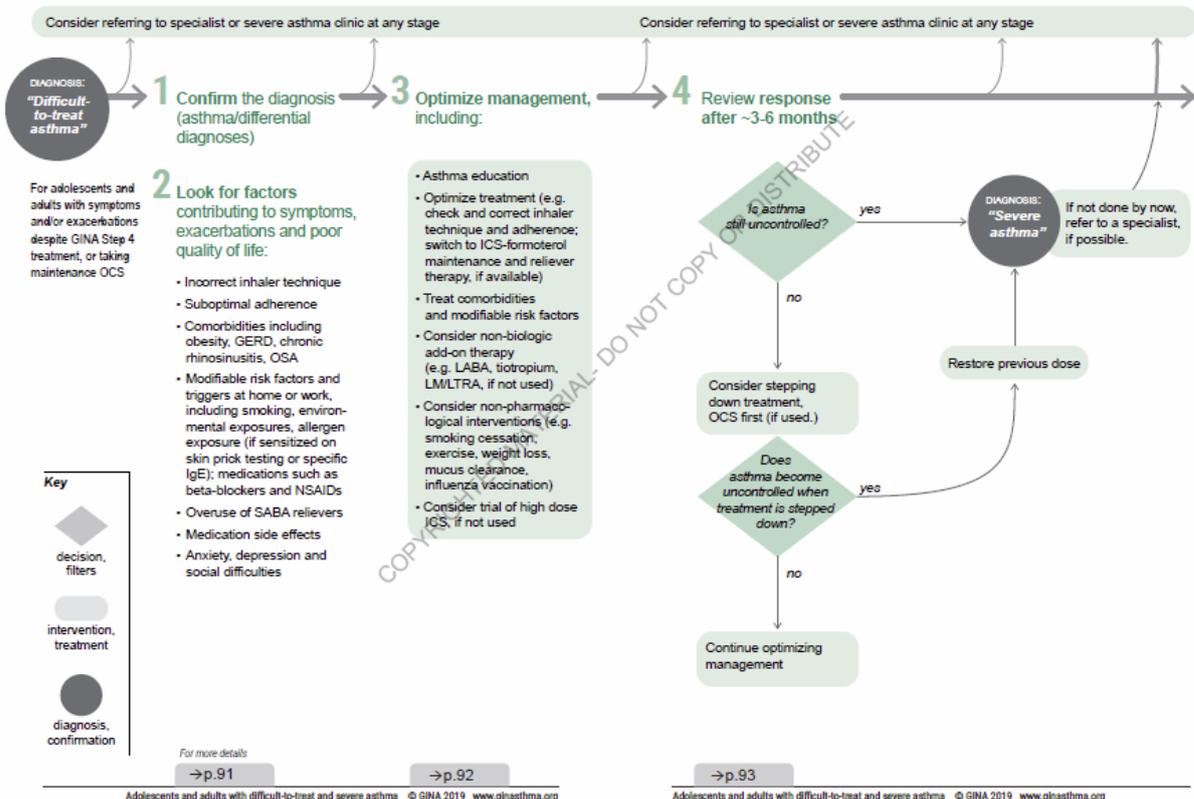
- Difficult-to-treat asthma is asthma that is uncontrolled despite GINA Step 4 or 5 treatment or that requires such treatment to maintain good symptom control and reduce exacerbations. It does not mean a 'difficult patient'.
- Severe asthma is asthma that is uncontrolled despite adherence with maximal optimized Step 4 or Step 5 therapy and treatment of contributory factors, or that worsens when high dose treatment is decreased. Approximately 3-10% of people with asthma have severe asthma.
- Severe asthma places a large physical, mental, emotional, social and economic burden on patients
- Assess all patients with difficult to treat asthma to confirm the diagnosis of asthma, and to identify and manage factors that may be contributing to symptoms, poor quality of life, or exacerbations. Refer for expert advice at any stage, or if asthma does not improve in response to optimizing treatment.
- For patients with persistent symptoms and/or exacerbations despite high dose ICS, the clinical or inflammatory phenotype should be assessed, as this may guide the selection of add-on treatment
- Add-on treatments for severe asthma include tiotropium, LTRA and low dose macrolides, and biologic agents for severe allergic or severe Type 2 asthma. Maintenance OCS should be avoided if other options are available, because of its serious side-effects
- Assess the response to any add-on treatment, stop ineffective treatments, and consider other options
- Utilize multidisciplinary team care for severe asthma, if available
- For patients with severe asthma, continue to optimize patient care in collaboration with the primary care clinician, and taking into account the patient's social and emotional needs
- Invite patients with severe asthma to enrol in a registry or clinical trial, if available and relevant, to help fill evidence gaps

Severe asthma decision tree: diagnosis and management

Box 3-16A

GP OR SPECIALIST CARE

Investigate and manage adult and adolescent patients with difficult-to-treat asthma



Assess and treat severe asthma phenotypes

Continue to optimize management as in section 3 (including inhaler technique, adherence, comorbidities)

5 Assess the severe asthma phenotype and factors contributing to symptoms, quality of life and exacerbations

Assess the severe asthma phenotype during high dose ICS treatment (or lowest possible dose of OCS)

Type 2 inflammation

Could patient have Type 2 airway inflammation?

- Blood eosinophils $\geq 150/\mu\text{l}$ and/or
- FeNO ≥ 20 ppb and/or
- Sputum eosinophils $\geq 2\%$, and/or
- Asthma is clinically allergen-driven and/or
- Need for maintenance OCS (Repeat blood eosinophils and FeNO up to 3x, on lowest possible OCS dose)

Note: these are not the criteria for add-on biologic therapy (see 6b)

Investigate for comorbidities/differential diagnoses and treat/refer as appropriate

- Consider: CBC, CRP, IgG, IgA, IgM, IgE, fungal precipitins; CXR and/or HRCT chest, DLCO
- Skin prick testing or specific IgE for relevant allergens, if not already done
- Other directed testing (e.g. ANCA, CT sinuses, BNP, echocardiogram) based on clinical suspicion

Consider need for social/psychological support

Involve multidisciplinary team care (if available)

Invite patient to enroll in registry (if available) or clinical trial (if appropriate)

6a Consider non-biologic treatments

- Consider adherence tests
- Consider increasing the ICS dose for 3-6 months
- Consider AERD, ABPA, chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, atopic dermatitis (clinical Type 2 phenotypes with specific add-on treatment)

Is add-on Type 2 biologic therapy available/affordable?

- If add-on Type 2 biologic therapy is NOT available/affordable
- Consider higher dose ICS, if not used
 - Consider non-biologic add-on therapy (e.g. LABA, tiotropium, LMLTRA, macrolide*)
 - Consider add-on low dose OCS, but implement strategies to minimize side-effects
 - Stop ineffective add-on therapies

If no evidence of Type 2 inflammation:

- Review the basics: differential diagnosis, inhaler technique, adherence, comorbidities, side-effects
- Avoid exposures (tobacco smoke, allergens, irritants)
- Consider investigations (if available and not done)
 - Sputum induction
 - High resolution chest CT
 - Bronchoscopy for alternative/additional diagnoses
- Consider add-on treatments
 - Trial of tiotropium or macrolide* (if not already tried)
 - Consider add-on low dose OCS, but implement strategies to minimize side-effects
 - Stop ineffective add-on therapies
 - Consider bronchial thermoplasty (+ registry)

Not currently eligible for biologics

* Off-label

→ p.93

Adolescents and adults with difficult-to-treat and severe asthma © GINA 2019 www.ginasthma.org

→ p.95

Adolescents and adults with difficult-to-treat and severe asthma © GINA 2019 www.ginasthma.org

Assess and treat severe asthma phenotypes cont'd

Continue to optimize management as in section 3 (including inhaler technique, adherence, comorbidities)

6b Consider add-on biologic Type 2 targeted treatments

- Consider add-on Type 2-targeted biologic for patients with exacerbations or poor symptom control on high dose ICS-LABA, who:
 - have eosinophilic or allergic biomarkers, or
 - need maintenance OCS
- Consider local payer eligibility criteria and predictors of response when choosing between available therapies
- Also consider cost, dosing frequency, route (SC or IV), patient preference

Which biologic is appropriate to start first?

Anti-IgE

Is the patient eligible for anti-IgE for severe allergic asthma?

- Sensitization on skin prick testing or specific IgE
- Total serum IgE and weight within dosage range
- Exacerbations in last year

What factors may predict good asthma response to anti-IgE?

- Blood eosinophils $\geq 200/\mu\text{l}$ ++
- FeNO ≥ 20 ppb +
- Allergen-driven symptoms +
- Childhood-onset asthma +

Anti-IL5 / Anti-IL5R

Is the patient eligible for anti-IL5 / anti-IL5R for severe eosinophilic asthma?

- Exacerbations in last year
- Blood eosinophils $\geq 300/\mu\text{l}$

What factors may predict good asthma response to anti-IL5/5R?

- Higher blood eosinophils +++
- More exacerbations in previous year +++
- Adult-onset of asthma ++
- Nasal polyposis ++

Anti-IL4R

Is the patient eligible for anti-IL4R ... for severe eosinophilic Type 2 asthma?

- Exacerbations in last year
- Blood eosinophils $\geq 150/\mu\text{l}$ or FeNO ≥ 25 ppb
- ... or because of need for maintenance OCS?

What factors may predict good asthma response to anti-IL4R?

- Higher blood eosinophils +++
- Higher FeNO +++
- Anti-IL4R may also be used to treat
 - Moderate/severe atopic dermatitis
 - Nasal polyposis

Choose one if eligible; trial for at least 4 months and assess response

Extend trial to 6-12 months

Good asthma response?

Good response to T2-targeted therapy

STOP add-on

Consider switching to a different Type 2-targeted therapy, if eligible

Little/no response to T2-targeted therapy

Eligible for none? Return to section 6a

Check local eligibility criteria for specific biologic therapies as these may vary from those listed

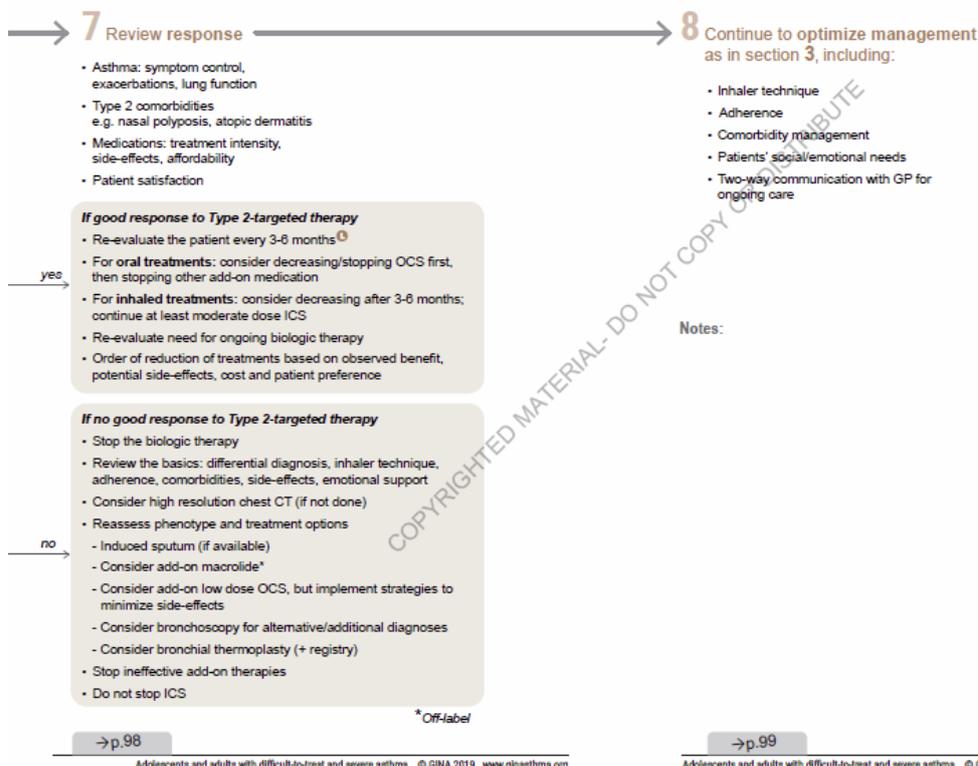
→ p.95

Adolescents and adults with difficult-to-treat and severe asthma © GINA 2019 www.ginasthma.org

Adolescents and adults with difficult-to-treat and severe asthma © GINA 2019 www.ginasthma.org

Monitor / Manage severe asthma treatment

Continue to optimize management

**SIGN, 2016 [21].**

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) in Kooperation mit British Thoracic Society
British guideline on the management of asthma

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The guideline considers asthma management in all patients with a diagnosis of asthma, although there is less evidence available for people at either age extreme.

MethodikGrundlage der Leitlinie

This guideline was issued in 2014 and sections of the guideline will be updated on a biennial basis. The evidence base for this guideline was synthesised in accordance with SIGN methodology.

A systematic review of the literature was carried out using an explicit search strategy devised by a SIGN Evidence and Information Scientist. Databases searched include Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library. Internet searches were carried out on various websites including the US National Guidelines Clearinghouse. The main searches were supplemented by material identified by individual members of the development group. Each of the selected papers was evaluated by two members of the group using standard SIGN methodological checklists before conclusions were considered as evidence.

Update: Between 2004 and 2012 sections within the guideline were updated annually. Subsequently, updating moved to a biennial basis, beginning with the 2014 update. This edition of the guideline was issued in 2016. All updates were made available on both the BTS (www.brit-thoracic.org.uk) and SIGN (www.sign.ac.uk) websites. Any updates to the guideline in the period between scheduled updates will be noted on the SIGN and BTS websites.

The 2016 version includes a complete revision of the section on diagnosis, a major update to the section on pharmacological management of asthma, and updates to the sections on supported self-management, non-pharmacological management of asthma, acute asthma, difficult asthma, occupational asthma, and organisation and delivery of care.

Loe/GoE:

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1 ⁺⁺	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 ⁺	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2 ⁺⁺	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 ⁺	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 ⁻	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion
GRADES OF RECOMMENDATION	
<i>Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.</i>	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 ⁺⁺ , and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1 ⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1 ⁺⁺ or 1 ⁺
C	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺ , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺⁺
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺
GOOD PRACTICE POINTS	
✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

Empfehlungen

ADDITIONAL ADD-ON THERAPIES

If there is no improvement when a LABA is added, stop the LABA and try:

- an increased dose of ICS
- an LTRA
- a LAMA (LAMA are not licensed for this indication)

An LTRA

Evidence to support the use of leukotriene receptor antagonists (LTRA) as an add-on therapy to ICS plus LABA is lacking and evidence for their use is largely based on extrapolation from trials of LTRA as add-on therapy to ICS alone. The addition of LTRA to ICS may provide improvement in lung function, a decrease in asthma attacks, and an improvement in symptoms in adults and children over five years of age, although reported benefits differ between studies and evidence is limited in children.^{435,464,465}

>12
years

1++

A systematic review of studies comparing the addition of LTRA to ICS with the addition of LABA to ICS showed that the addition of LABA to ICS was more effective at reducing asthma attacks (the primary outcome) and improving secondary outcomes including SABA use, symptoms and quality of life in adults, although differences were generally small. There was insufficient evidence on which to base conclusions regarding which add-on therapy is more effective in children.⁴⁵³

1++

In adults, the addition of LTRA to ICS is superior to ICS alone and has a similar effect on asthma control to high-dose ICS. High-dose ICS, however, appears superior to ICS-LTRA for some pulmonary function indices, although further studies to investigate this are required.⁴⁶⁶

1+

A LAMA

A review of RCTs in adults taking tiotropium bromide, a long-acting muscarinic antagonist (LAMA), in addition to ICS plus LABA compared with ICS plus LABA, reported fewer asthma exacerbations (although results were inconclusive), improved lung function and some benefits relating to asthma control in those taking tiotropium, but no improvement in quality of life. Evidence relating to serious adverse effects was inconclusive but fewer non-serious adverse events were reported in those taking tiotropium. In two of the three trials included in the review patients were taking high-dose ICS, although it was not possible to draw conclusions about the effect of tiotropium in those taking different doses of ICS plus LABA.⁴⁶⁷

>12
years

1++

There is insufficient evidence to suggest that addition of tiotropium to ICS in patients inadequately controlled on ICS alone has any benefit over addition of LABA to ICS.⁴⁶⁸ The addition of LABA to ICS remains the first choice for add-on treatment in adults. In adults with asthma who do not respond to ICS plus LABA, the addition of tiotropium to ICS is a possible, although 'off-label' alternative.⁴⁶⁹⁻⁴⁷⁰

>12
years

1++

1+

A review comparing the addition of tiotropium to ICS with increased dose of ICS in adults found only one study suitable for inclusion and insufficient evidence to say whether adding tiotropium to ICS ('off-label' use) is safer or more effective than increasing the dose of ICS.⁴⁷¹

1+

OTHER APPROACHES

Theophyllines may improve lung function and symptoms, but side effects occur more commonly.⁴⁴⁴

>12
years

1+

Slow-release β_2 agonist tablets may also improve lung function and symptoms, but side effects occur more commonly.⁴⁴³

1++

Addition of short-acting anticholinergics is generally of no value.^{445,472} Addition of nedocromil is of marginal benefit.^{438,446}

1+



If control remains inadequate after stopping a LABA and increasing the dose of inhaled corticosteroid, consider sequential trials of add-on therapy, ie leukotriene receptor antagonists, theophyllines, slow-release β_2 agonist tablets (in adults only)

HIGH-DOSE THERAPIES

In a small proportion of patients asthma is not adequately controlled on a combination of short-acting β_2 agonist as required, medium-dose ICS, and an additional drug, usually a LABA. There are very few clinical trials in this specific patient group to guide management.

In adults, the addition of tiotropium to high-dose ICS plus LABA may confer some additional benefit although results are currently inconclusive (see section 7.4.3). Further research is needed to confirm possible benefits or harms of tiotropium in combination with different doses of ICS/LABA.⁴⁶⁷ The following recommendations are largely based on extrapolation from trials of add-on therapy to ICS alone (see section 7.4).

>12
years
1++

D	D	<p>If control remains inadequate on medium dose (adults) or low dose (children) of an inhaled corticosteroid plus a long-acting β_2 agonist, the following interventions can be considered:</p> <ul style="list-style-type: none">• increase the inhaled corticosteroids to high dose (adults) or medium dose (children 5-12 years)* or• add a leukotriene receptor antagonist or• add a theophylline or• add slow-release β_2 agonist tablets, although caution needs to be used in patients already on long-acting β_2 agonists, or• add tiotropium (adults).
---	---	--

There are no controlled trials indicating which of these is the best option, although the potential for side effects is greater with theophyllines and β_2 agonist tablets.

- ✓ If a trial of an add-on treatment is ineffective, stop the drug (or in the case of increased dose of inhaled corticosteroid, reduce to the original dose).
- ✓ Before proceeding to continuous or frequent use of oral steroid therapy, refer patients with inadequately controlled asthma, especially children, to specialist care.
- ✓ Although there are no controlled trials, children (all ages) who are under specialist care may benefit from a trial of higher dose ICS (greater than 800 micrograms/day) before moving to use of oral steroids.

Anmerkung zu Empfehlungen: Stufenschema siehe Anhang

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 6 of 12) am
04.06.2019**

#	Suchfrage
1	[mh Asthma]
2	asthma*:ti
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Jun 2014 to Jun 2019, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 04.06.2019

#	Suchfrage
1	„asthma/therapy“[mh]
2	asthma*[ti]
3	(treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta] OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw] OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND

	((evidence[tiab] AND based[tiab])))
6	(#5) AND ("2014/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 04.06.2019

#	Suchfrage
1	asthma[majr]
2	asthma*[ti]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR guideline*[ti] OR recommendation*[ti])
5	(#4) AND ("2014/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT retracted publication[ptyp]

Referenzen

1. **Bourdin A, Husereau D, Molinari N, Golam S, Siddiqui MK, Lindner L, et al.** Matching-adjusted indirect comparison of benralizumab versus interleukin-5 inhibitors for the treatment of severe asthma: a systematic review. *Eur Respir J* 2018;52(5).
2. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma: Langfassung; 3. Auflage [online]. AWMF-Registernummer nvl-002. 09.2018. Berlin (GER): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ); 2018. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/asthma/asthma-3aufl-vers1-lang.pdf>.
3. **Busse W, Chupp G, Nagase H, Albers FC, Doyle S, Shen Q, et al.** Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: Indirect treatment comparison. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(1):190-200.e120.
4. **Cabon Y, Molinari N, Marin G, Vachier I, Gamez AS, Chanez P, et al.** Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Clin Exp Allergy* 2017;47(1):129-138.
5. **Casale TB, Pacou M, Mesana L, Farge G, Sun SX, Castro M.** Reslizumab Compared with Benralizumab in Patients with Eosinophilic Asthma: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(1):122-130.e121.
6. **Cockle SM, Stynes G, Gunsoy NB, Parks D, Alfonso-Cristancho R, Wex J, et al.** Comparative effectiveness of mepolizumab and omalizumab in severe asthma: An indirect treatment comparison. *Respir Med* 2017;123:140-148.
7. **Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ.** Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2017(9):Cd010834. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010834.pub3>.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL), zuletzt geändert am 17. Januar 2019, Inkrafttreten: 01. April 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 06.06.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1788/DMP-A-RL_2019-01-17_iK-2019-04-01.pdf.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung; Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln, letzte Änderung in Kraft getreten am: 06.04.2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 13.06.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-526/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2019-04-06.pdf.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. August 2018 - Benralizumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 13.06.2019]. URL:

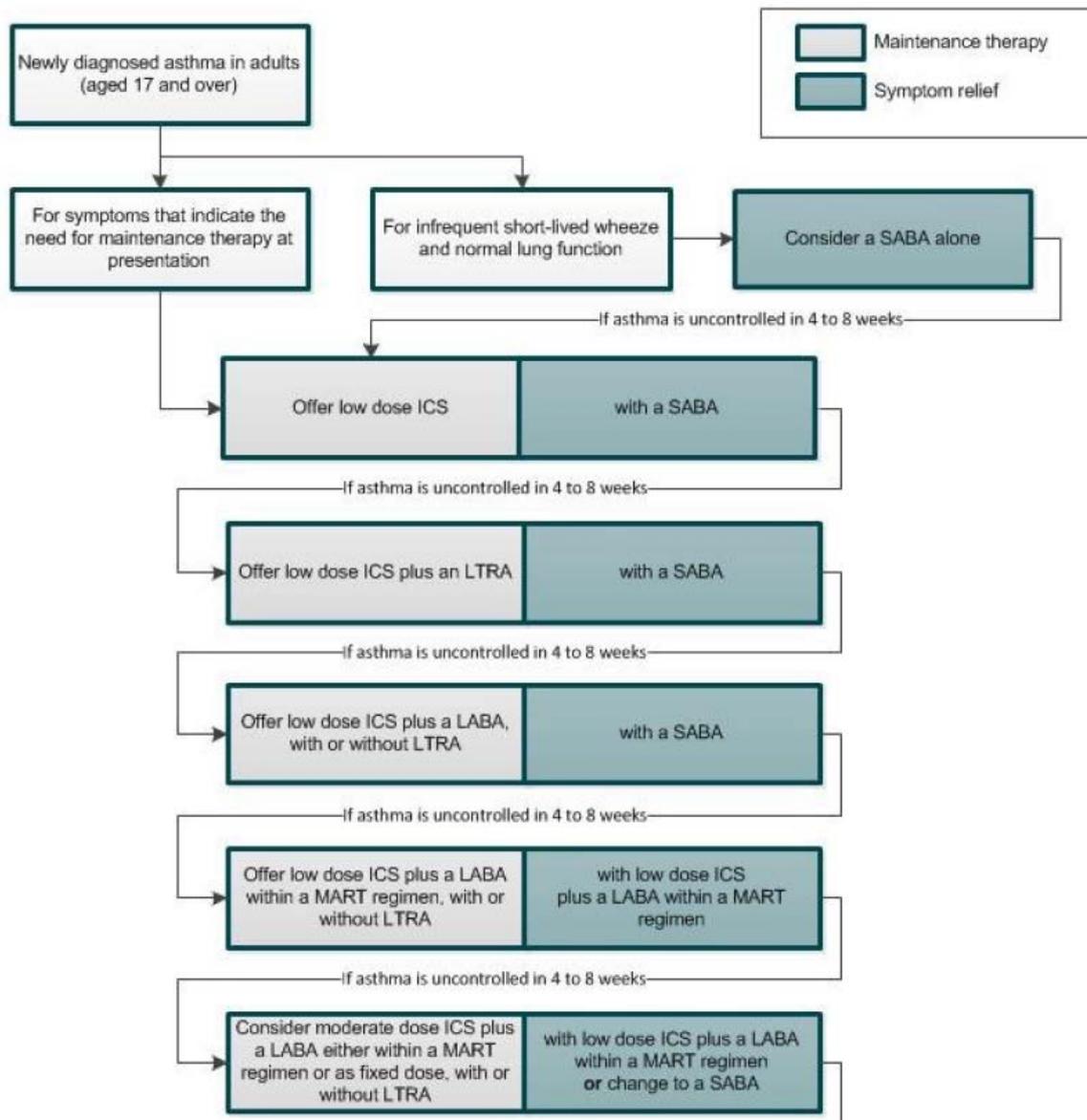
https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-347/2018-08-02_Geltende-Fassung_Benralizumab_D-341.pdf.

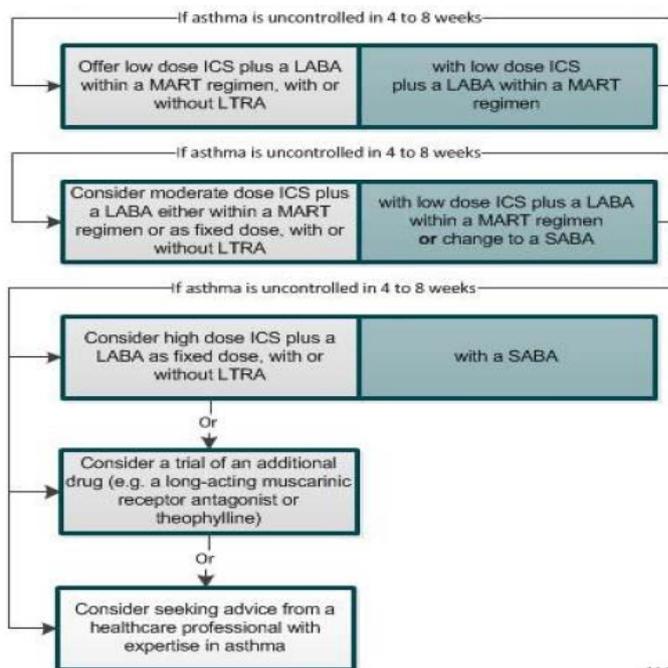
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 6. Juli 2017 / 6. Dezember 2018 - Reslizumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 13.06.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-274/2018-12-06_Geltende-Fassung_Reslizumab_D-271.pdf.
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Juli 2016 / 06. Dezember 2018 - Mepolizumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 13.06.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-216/2018-12-06_Geltende-Fassung_Mepolizumab_D-211.pdf.
13. **Global Initiative for Asthma (GINA)**. Global strategy for asthma management and prevention (2019 update) [online]. Fontana (USA): GINA; 2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>.
14. **Kew KM, Dahri K**. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(1):Cd011721. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011721.pub2>.
15. **Kew KM, Evans DJW, Anderson DE, Boyter AC**. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus addition of long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2015(6):Cd011438. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011438.pub2>.
16. **Li J, Wang F, Lin C, Du J, Xiao B, Du C, et al**. The efficacy and safety of reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: A systematic review and meta-analysis. J Asthma 2017;54(3):300-307.
17. **Liu W, Ma X, Zhou W**. Adverse events of benralizumab in moderate to severe eosinophilic asthma: A meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2019;98(22):e15868.
18. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Chronic asthma: management [online]. London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff: 06.06.2019]. (NICE guideline; Band 80). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80/evidence/full-guideline-chronic-asthma-management-pdf-4656179345>.
19. **Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA**. What is the role of tiotropium in asthma? a systematic review with meta-analysis. Chest 2015;147(2):388-396.
20. **Rodrigo GJ, Plaza V**. Once-daily fluticasone furoate and vilanterol for adolescents and adults with symptomatic asthma: a systematic review with meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol 2016;116(6):565-570.
21. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), British Thoracic Society**. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline [online]. 09.2016. Edinburgh (GBR): SIGN; 2016. [Zugriff: 04.06.2019]. (SIGN publication; Band 153). URL: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign153.pdf>.
22. **Sobieraj DM, Baker WL, Nguyen E, Weeda ER, Coleman CI, White CM, et al**. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting Muscarinic Antagonists With

- Asthma Control in Patients With Uncontrolled, Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama* 2018;319(14):1473-1484.
23. **Sobieraj DM, Baker WL, Weeda ER, Nguyen E, Coleman CI, White CM, et al.** Intermittent Inhaled Corticosteroids and Long-Acting Muscarinic Antagonists for Asthma [online]. Rockville (USA): Agency for Healthcare Research and Quality; 2018. [Zugriff: 18.06.2019]. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews; Band 194). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499563/>.
 24. **Tian BP, Zhang GS, Lou J, Zhou HB, Cui W.** Efficacy and safety of benralizumab for eosinophilic asthma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Asthma* 2018;55(9):956-965.
 25. **Wang FP, Liu T, Lan Z, Li SY, Mao H.** Efficacy and Safety of Anti-Interleukin-5 Therapy in Patients with Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11(11):e0166833.
 26. **Wang FP, Xiong XF, Liu T, Li SY, Cheng DY, Mao H.** Anti-interleukin 5 Therapy for Eosinophilic Asthma: a Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018;54(2):318-330.
 27. **Xiong XF, Zhu M, Wu HX, Fan LL, Cheng DY.** Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of uncontrolled asthma: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Respir Res* 2019;20(1):108.
 28. **Zayed Y, Kheiri B, Banifadel M, Hicks M, Aburahma A, Hamid K, et al.** Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Asthma* 2018:1-10.

Anhang

NICE, 2017 [18] Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management Algorithm C: Pharmacological treatment of chronic asthma in adults aged 17 and over





Abbreviations:
 ICS, inhaled corticosteroid
 LABA, long-acting beta agonist
 LTRA, leukotriene receptor antagonist
 MART, maintenance and reliever therapy
 SABA, short-acting beta agonist

SIGN, 2016 [21]. British guideline on the management of asthma (2016)

