

# Amendment



**zur Studienbewertung von Arzneimitteln gemäß  
§ 35a SGB V (für mit Festbetragsarzneimitteln  
pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare  
Arzneimittel)**

**Wirkstoff: Fluticasonfuroat/Vilanterol-Trifenatat**

Datum des Amendments: 29. Juni 2018

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
1. Hintergrund .....	5
2. Fragestellung .....	5
3. Liste der verwendeten Quellen .....	5
4. Ergebnisse.....	6
4.1 Morbidität .....	6
4.2 Lebensqualität.....	6
4.2.1 SLS Asthma .....	7
4.2.2 Studie HZA113091 .....	8
Referenzen.....	9

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 2: Veränderung der EQ-5D-VAS zu Woche 52 – ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA der SLS Asthma .....	6
Tabelle 3: Veränderung im AQLQ(S) nach 52 Wochen – ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA der SLS Asthma .....	7
Tabelle 4: Veränderung im AQLQ(12+) nach 24 Wochen – Studie HZA113091, ITT-Population	8

## Abkürzungsverzeichnis

ACT	Asthma Control Test
ANCOVA	Analysis of Covariance
AQLQ(12+)	Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 years and older
AQLQ(S)	Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen
FF/VI	Fluticasonfuroat/Vilanterol
ICS	inhalatives Kortikosteroid
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall;
LABA	langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum
LS	Least Squares
max	Maximalwert
min	Minimalwert
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QW	einmal wöchentlich
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SLS	Salford Lung Studie

## 1. Hintergrund

Fluticasonfuroat/Vilanterol-Trifenatat (FF/VI; Handelsname: Relvar Ellipta) ist zugelassen für die regelmäßige Behandlung von Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, bei denen ein Kombinationspräparat (langwirksamer Beta-2-Agonist [LABA] und inhalatives Kortikosteroid [ICS]) angezeigt ist:

- Patienten, die mit ICS und einer Bedarfsmedikation mit inhalativen kurzwirksamen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind.
- Patienten, die mit ICS sowie LABA bereits ausreichend eingestellt sind.

Die Wirkstoffkombination FF/VI ist gemäß Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 20. März 2014 pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit den in der Festbetragsgruppe „Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika, Gruppe 1“ in Stufe 3 eingruppierten weiteren Wirkstoffkombinationen und aufgrund des fehlenden Nachweises eines Zusatznutzens im Sinne einer therapeutischen Verbesserung in diese Festbetragsgruppe eingruppiert worden. Das gemeinsame Anwendungsgebiet in dieser Festbetragsgruppe ist „Asthma bronchiale“.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat zum 15. Februar 2018 ein Dossier beim G-BA eingereicht, um den medizinische Zusatznutzen von FF/VI als therapeutische Verbesserung gemäß § 35 Abs. 1b SGB V im gemeinsamen Anwendungsgebiet „Asthma bronchiale“ gegenüber den Wirkstoffen der Festbetragsgruppe nachzuweisen.

Nach Bewertung der eingereichten Unterlagen hat der G-BA zum 15. Mai 2018 ein Stellungnahmeverfahren zur Nicht-Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimittel in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 eingeleitet. Die mündliche Anhörung fand am 25. Juni 2018 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen eingereichten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

## 2. Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 5. Juni 2018 vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten zur Lebensqualität mittels AQLQ der Salford Lung Studie (SLS) Asthma und der Studie HZA113091 sowie die ergänzende Daten zur EQ-5D-VAS der Salford Lung Studie (SLS) Asthma dargestellt und bewertet.

## 3. Liste der verwendeten Quellen

Folgende Quellen wurden für dieses Amendment herangezogen:

- Zusatzanalysen der Studien SLS Asthma [1]
- Zusatzanalysen der Studie HZA113091 [2]

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Morbidität

Der pU reichte mit seiner Stellungnahme zu den Auswertungen der EQ-5D-VAS der Studie SLS Asthma das Hedges' g für den Vergleich der Veränderungen zu Baseline zwischen den Behandlungsgruppen sowie Angaben zu den EQ-5D-VAS-Baseline-Werten nach. Es ergeben sich keine Änderungen in den Schlussfolgerungen im Vergleich zur Bewertung vom 15. Mai 2018: Der statistisch signifikante Unterschied im EQ-5D-VAS zwischen den Behandlungsgruppen wird als nicht klinisch relevant bewertet (Tabelle 1). Das Verzerrungspotential des Ergebnisses wird als hoch eingeschätzt.

*Tabelle 1: Veränderung der EQ-5D-VAS zu Woche 52 – ITT-Subpopulation Pre-RAMOS-Verordnung ICS/LABA der SLS Asthma*

EQ-5D-VAS	FF/VI (N=1359)	Kontrolle (N=1357)	MWD <sup>1)</sup> [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]
Rücklauf der Fragebögen zu Woche 52, n (%)	1283 (94)	1271 (94)	
Baseline MW (SD)	68,7 (21,3)	68,9 (21,2)	
Veränderung zu Baseline an Woche 52 LS Mean (SE)	4,0 (0,5)	2,3 (0,5)	1,7 [0,2; 3,1]; 0,024 0,09 [0,01; 0,16]

<sup>1)</sup> LS Mean Difference basierend auf einem ANCOVA-Modell mit folgenden Kovariablen: Randomisierte Behandlung, Baseline-ACT-Gesamtscore, Geschlecht, Alter und Baseline EQ-5D-VAS-Score.

Abkürzungen: ACT: Asthma Control Test; ANCOVA: Analysis of Covariance; FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen; ICS: inhalatives Kortikosteroid; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler.

### 4.2 Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in den Studien zu FF/VI mit dem Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire AQLQ(S) bzw. mit der Version für Patienten ab 12 Jahren (AQLQ(12+)) erhoben. Im Dossier legte der pU Auswertungen zur Lebensqualität in Form von Responderanalysen unter Verwendung der Responder Schwelle von 0,5 vor. Die Minimal Important Difference (MID) wird als nicht ausreichend validiert eingeschätzt. Daher wurden die Responderanalysen in der Studienbewertung nicht berücksichtigt. Sofern in den Studienunterlagen berichtet, wurden für die Bewertung die AQLQ-Ergebnisse in Form des Vergleiches der mittleren Veränderungen zu Baseline als kontinuierliche Daten berücksichtigt. Für die SLS Asthma lagen keine bewertungsrelevanten Daten zum AQLQ vor.

Der pU hat im Stellungnahmeverfahren für die bewertungsrelevante Subpopulation der Studie SLS-Asthma Daten zum Vergleich der Mittelwertsdifferenzen in der Veränderung im AQLQ(S) zwischen den Gruppen vorgelegt. Darüberhinaus reichte der pU für die Studie HZA113091 Hedges' g -Werte zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Veränderungen im AQLQ(12+) nach.

#### 4.2.1 SLS Asthma

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

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

AQLQ(S)	FF/VI (N=1359)	Kontrolle (N=1357)	MWD <sup>1)</sup> [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]
Rücklauf der Fragebögen zu Woche 52, n (%)	1226 (90)	1234 (91)	
<b>Gesamtwert</b>			
Baseline MW (SD)	4,86 (1,22)	4,85 (1,24)	
Veränderung zu Baseline LS Mean (SE)	0,72 (0,03)	0,43 (0,03)	0,29 [0,22; 0,37]; < 0,001 0,29 [0,21; 0,37]
<b>Domäne Einfluss von Umweltreizen</b>			
Baseline MW (SD)	4,63 (1,47)	4,62 (1,44)	
Mittlere Veränderung zu Baseline LS Mean (SE)	0,81 (0,03)	0,50 (0,03)	0,30 [0,21; 0,39]; < 0,001 0,26 [0,18; 0,34]
<b>Domäne Asthmasymptomatik</b>			
Baseline MW (SD)	4,72 (1,29)	4,67 (1,34)	
Mittlere Veränderung zu Baseline LS Mean (SE)	0,79 (0,03)	0,47 (0,03)	0,31 [0,23; 0,40]; < 0,001 0,27 [0,20; 0,35]
<b>Domäne Einschränkung der Aktivität</b>			
Baseline MW (SD)	5,17 (1,25)	5,17 (1,27)	
Mittlere Veränderung zu Baseline LS Mean (SE)	0,60 (0,03)	0,35 (0,03)	0,25 [0,17; 0,33]; < 0,001 0,25 [0,17; 0,33]
<b>Domäne Gefühle des Patienten</b>			
Baseline MW (SD)	4,73 (1,54)	4,76 (1,56)	
Mittlere Veränderung zu Baseline LS Mean (SE)	0,84 (0,04)	0,51 (0,04)	0,33 [0,23; 0,43]; < 0,001 0,26 [0,18; 0,34]

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

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

## 4.2.2 Studie HZA113091

In der Studie HZA113091 zeigte sich im AQLQ(12+)-Gesamtscore kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen FF/VI und der Kontrolle. In den Domänen Einschränkung der Aktivität, Asthmasymptomatik und Gefühle des Patienten gegenüber seinem Gesundheitszustand waren ebenfalls keine statistisch signifikanten Veränderungen zu beobachten. In der Domäne Einfluss von Umweltreizen zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 24 hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied in der Veränderung zu Baseline von 0,27 (95%-KI: [0,11;0,43]). Basierend auf Hedges' g ist der Effekt in der Domäne Einfluss von Umweltreizen nicht klinisch relevant (Tabelle 3). Das Verzerrungspotential der AQLQ-Ergebnisse wird als niedrig eingeschätzt. Zusammenfassend ergeben sich für diese Studie keine Änderungen in der Schlussfolgerung zur Bewertung vom 15. Mai 2018.

Tabelle 3: Veränderung im AQLQ(12+) nach 24 Wochen – Studie HZA113091, ITT-Population

AQLQ(12+)	FF/VI (N=403)	Kontrolle (N=403)	MWD <sup>1)</sup> [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]
<b>Gesamtwert</b>			
Fragebogenrücklauf zu Woche 24, n (%)	342 (85)	335 (83)	
Baseline MW (SD)	N=394 5,4 (1,1)	N=396 5,4 (1,1)	
Veränderung zu Baseline LS Mean (SE)	N=342 0,46 (0,043)	N=335 0,37 (0,043)	0,09 [-0,03;0,21]; 0,130 0,12 [-0,03; 0,27]
<b>Domäne Einfluss von Umweltreizen</b>			
Rücklauf zu Woche 24, n (%)	338 (84)	335 (83)	
Baseline MW (SD)	N=388 4,9 (1,4)	N=396 5,1 (1,4)	
Mittlere Veränderung zu Baseline LS Mean (SE)	N=338 0,58 (0,058)	N=335 0,31 (0,058)	0,27 [0,11;0,43]; < 0,001 0,26 [0,10; 0,41]

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

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of Covariance; AQLQ(12+): Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire (ab 12 Jahre); FF/VI: Fluticasonfuroat/Vilanterol; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Wie in der Studienbewertung vom 15. Mai 2018 dargestellt, zeigten sich für die Studie HZA116492 (Fregate) und die Studie 201378 keine statistisch signifikanten Unterschiede in den AQLQ-Veränderungen zwischen FF/VI und der Kontrollbehandlung. Der pU hat im Stellungnahmeverfahren keine zusätzlichen Daten vorgelegt. Damit ergeben sich für diese beiden Studien keine Veränderungen in der Bewertung der Lebensqualität im Vergleich zur Studienbewertung vom 15. Mai 2018.

## Referenzen

1. **GlaxoSmithKline.** A 12-month, open label, randomized, effectiveness study to evaluate fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) Inhalation Powder delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler compared with usual maintenance therapy in subjects with Asthma, Studie HZA115150 (SLS Asthma); clinical study report; additional report [unveröffentlicht]. 2018.
2. **GlaxoSmithKline.** A randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group, multicentre study to assess efficacy and safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation powder and Fluticasone Propionate (FP)/Salmeterol Inhalation powder in the treatment of persistent asthma in adults and adolescents, Studie HZA113091; clinical study report; additional report [unveröffentlicht]. 2018.