



IQWiG-Berichte – Nr. 1025

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

Addendum zum Auftrag A20-69

Addendum

Auftrag: A20-125
Version: 1.0
Stand: 21.01.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat (Asthma) – Addendum zum Auftrag A20-69

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

22.12.2020

Interne Auftragsnummer

A20-125

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Regine Potthast
- Katharina Biester
- Charlott Guddat

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
3 Zusammenfassung	5
4 Literatur	6

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Ind/Glyc/Mom – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AQLQ-S	standardisierter Asthma Quality of Life Questionnaire
Flu	Fluticason
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Glyc	Glycopyrroniumbromid
ICS	Inhaled Corticosteroid (inhalatives Kortokosteroid)
Ind	Indacaterolacetat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LABA	Long-acting beta-2-Agonist (lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
LAMA	lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist
Mom	Mometasonfuroat
pU	pharmazeutischer Unternehmer
Sal	Salmeterol
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 22.12.2020 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A20-69 (Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In der Dossierbewertung wurde die Studie ARGON [2] herangezogen, in die Patientinnen und Patienten eingeschlossen waren, deren Asthma mit einer Kombination aus mittel oder hoch dosiertem inhalativem Kortokosteroid (ICS) und lang wirksamem Beta-2-Sympathomimetikum (LABA) unzureichend kontrolliert war. Von dieser Studie ist die Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten für die Nutzenbewertung zum Auftrag A20-69 relevant, die entsprechend der Zulassung [3] zuvor mit einem hoch dosierten ICS und einem LABA behandelt war.

Um über den Zusatznutzen beschließen zu können, benötigt der G-BA in diesem Verfahren weitere Auswertungen. Der G-BA hat daher das IQWiG mit der folgenden Bewertung der im Dossier durch den pU vorgelegten Auswertungen beauftragt:

- Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mit dem Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ-S) und dem St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), soll bezüglich der Auswertung der Responderanalyse für den Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,5 (AQLQ-S) bzw. 4 Punkte (SGRQ) geprüft werden, ob die Voraussetzungen für die Testung mit einem erhöhten Signifikanzniveau von 15 % für die bewertungsrelevante Teilpopulation („Zielpopulation“) erfüllt sind
- und die Ergebnisse dargestellt werden, sofern die Voraussetzungen erfüllt sind.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Ergebnisse der Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels AQLQ-S und SGRQ)

Der pU legt in seinem Dossier für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels der Instrumente AQLQ-S und SGRQ, Auswertungen über die Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,5 (AQLQ-S) bzw. 4 Punkte (SGRQ) vor (Responderanalysen). Für die Bewertung des Zusatznutzens von Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat (nachfolgend als Ind/Glyc/Mom benannt) testet der pU den Behandlungseffekt in der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation aus der Studie ARGON (vorbehandelt mit hoch dosierten ICS) zum erhöhten Signifikanzniveau von 15 % anstelle von 5 %. Der pU begründet dies damit, dass die Bildung der Teilpopulation aus der Studie ARGON für die Nutzenbewertung mit einem erheblichen Powerverlust einhergeht. Mit seinem Vorgehen beabsichtigt der pU eine Erhöhung der Power unter Inkaufnahme eines erhöhten Signifikanzniveaus. Für sein Vorgehen formuliert der pU in Modul 4 A mit Bezug auf das Arbeitspapier GA18-01 [4] Voraussetzungen, die für die Durchführung eines Tests mit erhöhtem Signifikanzniveau erfüllt sein müssten.

Die vom pU vorgelegten Analysen zu den Schwellenwerten 0,5 bzw. 4 Punkten wurden mit Verweis auf die Allgemeinen Methoden 6.0 des IQWiG [5] für die Dossierbewertung A20-69 nicht herangezogen. Gemäß dieser Methoden soll ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite).

Der pU liefert im Stellungnahmeverfahren keine Post-hoc-Analysen für das Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite der Instrumente für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels der Instrumente AQLQ-S und SGRQ) [6].

In seiner Stellungnahme stellt der pU zur Studie ARGON asthmaspezifische Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulation denjenigen der nicht bewertungsrelevanten Teilpopulation gegenüber und hält diese demografisch und medizinisch für vergleichbar. Er weist zudem erneut auf die statistischen Kriterien hin – wie bereits in Modul 4 A.

Voraussetzungen für die Testung mit erhöhtem Signifikanzniveau nicht vollständig erfüllt

In der Dossierbewertung A20-69 [1] wurde erläutert, dass neben statistischen auch klinisch-inhaltliche Voraussetzungen für eine Diskussion eines Tests des Behandlungseffekts zu einem erhöhten Signifikanzniveau gegeben sein müssen [4].

Eine Voraussetzung ist die Darlegung, dass aus klinisch-inhaltlicher Sicht die Ergebnisse der nicht für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation aus der gesamten Population der Studie ARGON auf die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation hinreichend übertragbar sind.

Gemäß dem Auftrag des G-BA wird für die beiden Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels der Instrumente AQLQ-S und SGRQ) geprüft, ob diese Voraussetzungen erfüllt sind.

Übertragbarkeit der Ergebnisse nicht gezeigt

In der Studie ARGON erhielten alle Patientinnen und Patienten in der 2-wöchigen Run-in-Phase zunächst eine 2-fach Kombination bestehend aus einem ICS und einem LABA. Die ICS-Komponente nahmen die Patientinnen und Patienten dabei entweder in einer hohen Dosierung (bewertungsrelevante Teilpopulation) oder in einer mittleren Dosierung (nicht bewertungsrelevante Teilpopulation) ein (detaillierte Beschreibung der Studie ARGON in der Dossierbewertung A20-69 [1]).

Im Zuge der Randomisierung wurde die Therapie für alle Patientinnen und Patienten gleichermaßen eskaliert: Beide Patientenpopulationen erhielten unter Hinzunahme eines LAMA anstelle der bisherigen Zweifachkombination aus ICS/LABA eine Dreifachkombination. Für die bewertungsrelevante Teilpopulation wurde somit im Vergleichsarm mit der Hinzunahme eines LAMA (Tiotropium) 1 Komponente der Asthmatherapie eskaliert. Für die Patientinnen und Patienten der nicht bewertungsrelevanten Teilpopulation wurden hingegen um 2 Komponenten eskaliert, nämlich zusätzlich zur Hinzunahme des LAMA erfolgte eine Erhöhung der ICS-Komponente von der mittleren auf eine hohe Dosierung.

Die gleichzeitige Erhöhung von 2 Komponenten entspricht nicht den Empfehlungen der Leitliniengruppe der Nationalen VersorgungsLeitlinie Asthma [7]. Diese sieht vor, dass in dieser Behandlungsstufe schrittweise alle verfügbaren Therapiekomponenten ausgereizt werden bevor die Therapie weiter eskaliert wird. So soll bei einer bereits bestehenden Medikation aus ICS in mittlerer Dosis plus LABA der Arzt individuell mit der Patientin / dem Patienten entscheiden, ob zunächst die ICS-Dosis erhöht wird oder ob zu einer Dreifachkombination (Hinzunahme eines LAMA) übergegangen wird. Dieses schrittweise Ausreizen der verfügbaren Therapiekomponenten war aufgrund der gleichzeitigen Dosiserhöhung der ICS-Komponente und der Hinzunahme eines LAMA für die Patientinnen und Patienten der nicht bewertungsrelevanten Teilpopulation der Studie ARGON in der Vergleichsgruppe nicht gegeben.

Den Punkt, dass die im Vergleichsarm der Studie ARGON für die nicht bewertungsrelevante Teilpopulation eingesetzte gleichzeitige Eskalation von 2 Komponenten nicht den aktuellen Empfehlungen für die Versorgung entspricht, thematisiert der pU weder im Dossier noch im Stellungnahmeverfahren [6]. Auch arbeitet der pU nicht auf, inwieweit trotz der unterschiedlichen Therapieansätze (Erhöhung von 1 Komponente vs. gleichzeitige Erhöhung von 2 Komponenten) die Ergebnisse der nicht bewertungsrelevanten Teilpopulation dennoch auf die bewertungsrelevante Teilpopulation und damit auch auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Statistische Voraussetzungen erfüllt

Die in dem Arbeitspapier GA18-01 [4] beschriebenen statistischen Voraussetzungen für die Testung des Behandlungseffekts in der relevanten Teilpopulation zu einem Signifikanzniveau von 15 % wurden für die beiden Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (AQLQ-S, SGRQ) geprüft und als erfüllt angesehen.

3 Zusammenfassung

Insgesamt sind die Voraussetzungen zur Testung eines erhöhten Signifikanzniveaus für die vorliegende Nutzenbewertung für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht erfüllt. Zwar sind unter Berücksichtigung der mit der Stellungnahme des pU übermittelten Daten die statistischen Voraussetzungen erfüllt, nicht aber die zur klinischen Übertragbarkeit der Ergebnisse.

Die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation der Studie ARGON zu den Auswertungen über die Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,5 (AQLQ-S) bzw. 4 Punkte (SGRQ), für die der pU den Behandlungseffekt in der relevanten Teilpopulation zu einem Signifikanzniveau von 15 % (anstelle von 5 %) testet, sind der Dossierbewertung A20-69 (siehe dort Tabelle 24) bereits zu entnehmen.

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Ind/Glyc/Mom aus der Dossierbewertung A20-69 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Ind/Glyc/Mom unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A20-69 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: Ind/Glyc/Mom – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einer hohen Dosis eines ICS als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind	hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA ist das medikamentöse Stufenschema der Nationalen VersorgungsLeitlinie Asthma (NVL Asthma 2018, 3. Auflage, Version 1 [8]) zu berücksichtigen. Ausgehend vom Wirkstoffcharakter der Kombination Mometasonfuroat, Indacaterolacetat und Glycopyrroniumbromid hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie nach Stufe 4 der NVL Asthma 2018 infrage kommt, bestimmt. Entsprechend wird dabei vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als Vortherapie mindestens eine Zweifachkombination (aus hoch dosiertem ICS und LABA) erhielten und damit nicht ausreichend kontrolliert sind. Darüber hinaus wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten noch nicht die Gabe von Antikörpern infrage kommt.</p> <p>c. Gemäß G-BA entspricht die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, bei unkontrolliertem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Glyc: Glycopyrroniumbromid; ICS: inhalatives Kortikosteroid; Ind: Indacaterolacetat; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; Mom: Mometasonfuroat; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Indacaterolacetat/ Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat (Asthma): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-69 [online]. 2020 [Zugriff: 16.11.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A20-69_Indacaterolacetat-Glycopyrroniumbromid-Mometasonfuroat_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_1-0.pdf.
2. 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. <https://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106021>.
3. Novartis Pharma GmbH. Enerzair® Breezhaler®; Fachinformation. Stand: Juli 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 23.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen: Arbeitspapier; Auftrag GA18-01 [online]. 2018 [Zugriff: 18.07.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/GA18-01_Uebertragbarkeit-von-Studienergebnissen-auf-Teilpopulationen_Arbeitspapier_V1-0.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-6-0.pdf.
6. Novartis Pharma GmbH. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 996: Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat (Asthma); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-69. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/577/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
7. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma: Langfassung; 4. Auflage; Version 1 [online]. 2020 [Zugriff: 13.10.2020]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/asthma/asthma-4aufl-vers1-lang.pdf>.
8. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma: Langfassung; 3. Auflage; Version 1 [online]. 2018 [Zugriff: 13.10.2020]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/asthma/archiv/asthma-3aufl-vers1-lang.pdf>.