

IQWiG-Berichte – Nr. 647

Benralizumab (Asthma) –

Addendum zum Auftrag A18-11

Addendum

Auftrag: A18-42
Version: 1.0
Stand: 13.07.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Benralizumab (Asthma) – Addendum zum Auftrag A18-11

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

26.06.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-42

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 Mitarbeiter des IQWiG:

- Sascha Abbas
- Florina Kerekes
- Regine Potthast
- Anke Schulz
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Benralizumab, Asthma, Nutzenbewertung

Keywords: Benralizumab, Asthma, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung der Studien ZONDA, CALIMA und SIROCCO	2
2.1 Studie ZONDA	2
2.2 Studien CALIMA und SIROCCO.....	2
2.3 Möglichkeiten der Therapieeskalation.....	3
2.4 Patientenindividuelle Therapieanpassungen.....	5
2.5 Schlussfolgerung.....	5
2.6 Ergebnisse der vom pU ausgewerteten Populationen.....	5
2.6.1 Studie ZONDA	5
2.6.2 Studien CALIMA und SIROCCO.....	8
3 Literatur	13
Anhang A – Weitere Informationen zu den Studien CALIMA und SIROCCO.....	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erhaltungstherapie mit LAMA und / oder OCS zu Studienbeginn in den vom pU ausgewerteten mITT-Populationen der Studien ZONDA, CALIMA und SIROCCO.....	3
Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab vs. Placebo, Studie ZONDA.....	6
Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab vs. Placebo, Studien CALIMA und SIROCCO, vom pU ausgewertete mITT-Population ^a	9
Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab vs. Placebo, Studien CALIMA und SIROCCO, vom pU ausgewertete mITT-Population ^a	11
Tabelle 5: Medizinische Vorgeschichte (Auswahl des pU in Stellungnahme [2]) – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab vs. Placebo, Studien CALIMA und SIROCCO, vom pU ausgewertete mITT-Population ohne OCS zu Studienbeginn ^a	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACQ	Fragebogen zur Asthmakontrolle (Asthma Control Questionnaire)
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICS	Inhaled Corticosteroids (inhalative Kortikosteroide)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LABA	Long-acting beta-2-agonist (langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
LAMA	Long-acting muscarinic receptor antagonist (langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist)
mITT	modifizierte Intention-to-treat-Population
OCS	Oral Corticosteroids (orale Kortikosteroide)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 26.06.2018 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A18-11 (Benralizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Die Dossierbewertung zu Benralizumab kam zu dem Ergebnis, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Dossier vorgelegten Auswertungen zu den Studien ZONDA, CALIMA und SIROCCO für die Bewertung des Zusatznutzens von Benralizumab nicht geeignet waren, weil in den Kontrollarmen die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt war [1]. Mit der schriftlichen Stellungnahme [2] hat der pU ergänzende Informationen zu den im Dossier [3] vorgelegten Studien ZONDA, CALIMA und SIROCCO eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der Studien ZONDA, CALIMA und SIROCCO unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier sowie auch den im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen beauftragt.

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 der Studien ZONDA, CALIMA und SIROCCO

Das Studiendesign, die gemäß Studienprotokoll vorgesehenen Interventionen sowie die Charakterisierung der vom pU ausgewerteten Patientenpopulationen der Studien ZONDA, CALIMA und SIROCCO wurden bereits in der Dossierbewertung dargestellt [1].

2.1 Studie ZONDA

Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 3-armige Studie ZONDA untersucht die Möglichkeit der Dosisreduktion in der Erhaltungstherapie mit oralen Kortikosteroiden (OCS) bei Patientinnen und Patienten mit eosinophilem Asthma, die bereits eine regelmäßige Behandlung mit OCS zusätzlich zu einer bestehenden Therapie aus hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden (ICS) plus langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) erhalten. Ziel der Studie ZONDA war die Untersuchung des Effektes von Benralizumab in 2 Dosierungen, wovon eine der Zulassung entspricht, im Vergleich zu Placebo auf die angestrebte OCS-Dosisreduktion. Hierfür durchliefen die Patientinnen und Patienten vor Randomisierung zunächst eine Optimierungsphase um die OCS-Therapie auf die niedrigste, noch effektive Dosierung zu reduzieren. Nach Randomisierung und Beginn der Studienbehandlung wurde die OCS-Dosis weiter stufenweise reduziert. Eine Rückkehr zu einer höheren Dosis war dann möglich, wenn sich die Asthmasymptomatik verschlechterte. Damit haben die Patientinnen und Patienten in der Studie ZONDA im Kontrollarm keine Eskalation, sondern vielmehr eine Reduktion ihrer Asthmathherapie erhalten. Dabei steht im Interventionsarm mit Benralizumab eine weitere Asthma-Medikation zur Asthmakontrolle zur Verfügung, im Placeboarm nicht.

Der pU wertet für die Dossierbewertung die gesamte Patientenpopulation des Placeboarms und des zulassungskonformen Benralizumabarms aus.

2.2 Studien CALIMA und SIROCCO

Die Studien CALIMA und SIROCCO sind randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 3-armige Studien bei Patientinnen und Patienten mit unkontrolliertem Asthma unter einer bestehenden Therapie mit mittel- oder hochdosierten ICS plus LABA mit oder ohne weitere Erhaltungstherapien. Beide Studien vergleichen Benralizumab in 2 unterschiedlichen Dosierungen, wovon eine der Zulassung entspricht, mit Placebo. In beiden Studien steht in den Interventionsarmen eine weitere Asthma-Medikation zur Asthmakontrolle zur Verfügung, im Placeboarm nicht.

Der pU wertet für die Dossierbewertung die Patientenpopulation des Placeboarms und des zulassungskonformen Benralizumabarms, eingeschränkt auf die Patienten und Patientinnen mit eosinophilem Asthma, hochdosiertem ICS plus LABA und als zusätzliche Erhaltungstherapie mindestens OCS oder LAMA (Tiotropium) oder beides (modifizierte Intention-to-treat-[mITT]Population), aus. Aus Sicht des pU sind das Patientinnen und Patienten, für die die relevanten Therapieoptionen bereits ausgeschöpft und nur noch begrenzte Therapieanpassungen auf patientenindividueller Basis möglich sind.

2.3 Möglichkeiten der Therapieeskalation

Der pU argumentiert in seinem Dossier, dass für die ausgewerteten mITT-Populationen (Gesamtpopulation ZONDA, Teilpopulationen CALIMA und SIROCCO) die Therapieoptionen bereits weitgehend ausgeschöpft waren.

Für die vom pU ausgewerteten Patientenpopulationen ist nicht gewährleistet, dass zu Studienbeginn die Therapiemöglichkeiten im Rahmen der Erhaltungstherapien ausgereizt waren. Dies trifft insbesondere auf Patientinnen und Patienten ohne OCS als Erhaltungsmedikation zu Studienbeginn in den Studien CALIMA und SIROCCO zu. Für diese Patientinnen und Patienten ohne OCS (aber mit Tiotropium) zu Studienbeginn bestand eine potenzielle weitere Eskalationsmöglichkeit mit OCS. Bezogen auf die vom pU vorgelegte Teilpopulation betrifft das > 30 % der Patientinnen und Patienten im Placeboarm (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Erhaltungstherapie mit LAMA und / oder OCS zu Studienbeginn in den vom pU ausgewerteten mITT-Populationen der Studien ZONDA, CALIMA und SIROCCO

OCS	LAMA	Anzahl Patientinnen und Patienten n (%)					
		ZONDA		CALIMA		SIROCCO	
		Benralizumab N = 73	Placebo N = 75	Benralizumab N = 44	Placebo N = 43	Benralizumab N = 60	Placebo N = 55
ja	nein	52 (71,2)	54 (72,0)	17 (38,6)	19 (44,2)	35 (58,3)	33 (60,0)
nein	ja	0 (0)	0 (0)	20 (45,5)	15 (34,9)	10 (16,7)	18 (32,7)
ja	ja	21 (28,8)	21 (28,0)	7 (15,9)	9 (20,9)	15 (25,0)	4 (7,3)

LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; mITT: modifizierte Intention-to-treat-Population; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit jeweiliger Erhaltungstherapie zu Studienbeginn; OCS: orales Kortikosteroid, pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU argumentiert in seiner Stellungnahme, dass in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten ohne OCS zu Studienbeginn, für die keine weitere Anpassung im Studienverlauf stattfand (bei 3 [9,1 %] der Patientinnen und Patienten im Placeboarm der mITT-Population der Studien SIROCCO und CALIMA ohne OCS zu Studienbeginn wurde OCS im Studienverlauf initiiert), eine zusätzliche OCS-Erhaltungstherapie aufgrund der medizinischen Vorgeschichte nicht indiziert war. So seien diese Patienten von vielzähligen potenziell kontraindizierenden Komorbiditäten betroffen. Dazu präsentiert der pU Anteile der Patientinnen und Patienten mit medizinischer Vorgeschichte für ausgewählte Erkrankungen in der Teilpopulation der Studien CALIMA und SIROCCO ohne OCS zu Studienbeginn (siehe Anhang A, Tabelle 5) [2].

Bei den vom pU dargestellten Erkrankungen handelt es sich nicht um Kontraindikationen. Die Fachinformation führt als Gegenanzeige nur Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff auf [4,5]. Für einige der vom pU dargestellten Erkrankungen (Osteoporose, psychiatrische Erkrankungen, Glaukom) besteht laut den Warnhinweisen in der Fachinformation eine

strenge Indikationsstellung [4,5]. Für die vom pU dargestellten Erkrankungen Diabetes und Hypertonie besteht eine strenge Indikationsstellung nur bei Patientinnen und Patienten, die schwer einstellbar sind [4,5]. Somit lassen sich aus den Angaben zur Vorgeschichte keine Kontraindikationen gegen die Gabe von OCS ableiten. Gemäß Leitlinien sollten OCS nur bei Patientinnen und Patienten mit schlechter Symptomkontrolle und / oder Exazerbationen trotz Therapie nach Stufe 4 gemäß Asthma-Stufenschema bei guter Adhärenz und korrekter Inhalationstechnik sowie nach Ausschluss von die Asthmakontrolle beeinträchtigenden Kofaktoren eingesetzt werden. Dazu sollten die Patientinnen und Patienten über typische Nebenwirkungen aufgeklärt und eine Verlaufskontrolle insbesondere auf Grund einer möglich Glukokortikosteroid-induzierten Osteoporose erfolgen [6,7]. Inwiefern bei den Patientinnen und Patienten ohne OCS-Erhaltungstherapie in den Studien CALIMA und SIROCCO eine patientenindividuelle Abwägung gegen eine OCS-Therapie erfolgte und damit für diese Patientinnen und Patienten keine weitere Eskalation infrage gekommen wäre, ist unklar.

Kein LAMA (aber OCS) zu Studienbeginn erhielten in den Placeboarmen 72,0 % (ZONDA), 44,2 % (CALIMA) und 60,0 % (SIROCCO) der vom pU ausgewerteten Patientinnen und Patienten (siehe Tabelle 1). Gemäß Leitlinien sollte OCS nur empfohlen werden, wenn trotz des kombinierten Einsatzes der verschiedenen Therapieoptionen in Stufe 4 und 5 das Asthma unkontrolliert ist [7]. Angaben dazu wie viele Patientinnen und Patienten vor Studieneinschluss als Therapieversuch LAMA (Tiotropium) erhalten haben liegen für die Studien CALIMA und SIROCCO nicht vor. Lediglich in der Studie ZONDA gibt es Angaben, dass 1 Patientin oder Patient (1,3 %) im Vergleichsarm und 2 Patientinnen und Patienten (2,7 %) im Interventionsarm Tiotropiumbromid vor oder bei Randomisierung beendet haben. Da Tiotropium zu Studienbeginn nicht zugelassen war, ist davon auszugehen, dass der Anteil mit einem Therapieversuch vor Studienbeginn gering ist. Damit ist unklar wie viele Patientinnen und Patienten ohne Tiotropium zu Studienbeginn bereits vor OCS-Medikation von Tiotropium profitiert hätten und somit eine patientenindividuelle Therapie gemäß Leitlinien mit Tiotropium hätten erhalten können.

Omalizumab als weitere Möglichkeit im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie stand als Eskalation im Rahmen der Studien ZONDA, CALIMA und SIROCCO nicht zur Verfügung.

Im Laufe des Verfahrens wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie um die bereits bestehenden Eskalationsmöglichkeiten (Tiotropium, ggf. Omalizumab, ggf. OCS) durch ggf. Mepolizumab, bei Patientinnen und Patienten, die nicht anderweitig eskaliert werden können, ergänzt [8]. Auch Mepolizumab – bei Studienbeginn noch nicht zugelassen – stand als Eskalation in den Studien ZONDA, CALIMA und SIROCCO nicht zur Verfügung. Es ist davon auszugehen, dass Mepolizumab mit Anwendungsgebiet schweres refraktäres eosinophiles Asthma [9] für einen Großteil der ausgewerteten Populationen für eine Eskalation infrage gekommen wäre.

2.4 Patientenindividuelle Therapieanpassungen

Der pU argumentiert, dass in seinem Dossier patientenindividuelle Anpassungen im Rahmen der Studie möglich waren und auch durchgeführt wurden [3].

Gemäß Protokollangaben der 3 eingeschlossenen Studien waren Erhaltungstherapien (inkl. ICS plus LABA, Tiotropium und OCS) jedoch nur erlaubt, wenn sie bereits vor Studienbeginn eingenommen wurden und ohne Änderung im Studienverlauf fortgeführt wurden. Eine Ausnahme bilden OCS in der Studie ZONDA, bei der alle Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn OCS einnahmen und die OCS-Reduktion primärer Endpunkt war. Lediglich für ICS plus LABA findet sich in den Studienunterlagen die Angabe, dass eine Änderung möglich war, sofern der Prüfarzt dies als medizinisch sinnvoll ansah. Für die in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Erhaltungstherapien Tiotropium (alle 3 Studien) und OCS (CALIMA und SIROCCO) war hingegen eine Anpassung im Studienverlauf nicht erlaubt.

Somit waren gemäß Studienprotokoll patientenindividuelle Therapieanpassungen im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorgesehen. Auch wenn bei einzelnen Patientinnen und Patienten entgegen der Protokollvorgaben Anpassungen im Therapieverlauf stattgefunden haben, sind diese nicht als Möglichkeit der patientenindividuellen Therapieanpassung aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu interpretieren. Es ist daher vielmehr davon auszugehen, dass ohne die beschriebene Restriktion in den Studienprotokollen weitere patientenindividuelle Anpassungen der Erhaltungstherapien bei fehlender Asthmakontrolle im Studienverlauf stattgefunden hätten.

2.5 Schlussfolgerung

Wie bereits in der Dossierbewertung von Benralizumab dargestellt sind die vom pU vorgelegten Auswertungen (Gesamtpopulation ZONDA und Teilpopulationen CALIMA und SIROCCO) nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Benralizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Zum einen war in den vom pU ausgewerteten Populationen nicht gewährleistet, dass insbesondere bei Patientinnen und Patienten ohne OCS als Erhaltungsmedikation zu Studienbeginn die Therapiemöglichkeiten ausgereizt waren. Zum anderen war eine patientenindividuelle Therapieeskalation im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Studienprotokoll in den Studien nicht möglich.

2.6 Ergebnisse der vom pU ausgewerteten Populationen

In den folgenden Abschnitten werden auftragsgemäß die Ergebnisse der Studie ZONDA sowie der Studien CALIMA und SIROCCO dargestellt.

2.6.1 Studie ZONDA

Die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation der Studie ZONDA (zulassungsgemäße Gabe von Benralizumab; Eosinophilie ≥ 150 Eosinophile/ μ l, hochdosiertes ICS plus LABA, zusätzlich mindestens OCS als Erhaltungsmedikation zu Studienbeginn) sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab vs. Placebo, Studie ZONDA

Endpunktkategorie Endpunkt	Benralizumab		Placebo		Benralizumab vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität ^a	73	2 (2,7)	75	0 (0)	5,14 [0,25; 105,17]; 0,288 ^b
Morbidität					
OCS-Reduktion auf ≤ 5 mg/Tag ^c	73	43 (58,9)	75	25 (33,3)	1,77 [1,22; 2,57]; 0,003 ^{b, d}
OCS-Reduktion auf 0 mg/Tag ^{c, e}	73	22 (30,1)	75	8 (10,7)	2,83 [1,34; 5,94]; 0,006 ^{b, d}
Asthma-Exazerbationen ^f	73	17 (23,3)	75	39 (52,0)	0,45 [0,28; 0,72]; $< 0,001$ ^{b, d}
		mittlere jährliche Rate [95 %-KI] ^g :			Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert ^g :
	73	0,54 [0,33; 0,87]	75	1,80 [1,32; 2,46]	0,30 [0,17; 0,53]; $< 0,001$
gut kontrolliertes Asthma (ACQ-6 $\leq 0,75$) ^{h, i, j}	73	24 (32,9)	75	9 (12,0)	2,74 [1,37; 5,49]; 0,004 ^b
gut kontrolliertes Asthma (ACQ-5 $\leq 0,75$) ^{h, j}	73	22 (30,1)	75	8 (10,7)	2,83 [1,34; 5,94]; 0,006 ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
AQLQ(S)+12 – Verbesserung um mindestens 0,5 Punkte ^h	73	44 (60,3)	75	39 (52,0)	1,16 [0,87; 1,54]; 0,312 ^{b, d}
Nebenwirkungen					
UEs, SUEs				keine verwertbaren Daten ^k	
Abbruch wegen UEs	73	3 (4,1)	75	2 (2,7)	1,54 [0,27; 8,96]; 0,630 ^b

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab vs. Placebo, Studie ZONDA (Fortsetzung)

<p>a: gemäß Studienunterlagen bezeichnet als UE, die zum Tod führten</p> <p>b: RR, KI und p-Werte beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse.</p> <p>c: zum Behandlungsende (Woche 28), bei Erhaltung der Asthmakontrolle nach per Studienprotokoll definierten Kriterien</p> <p>d: Die vom pU in den Zusatzanalysen und Modul 4 dargestellten relativen Risiken waren nicht adjustiert. Im statistischen Analyseplan waren für die ursprünglichen Auswertungen (logistische Regression bzw. Cochran-Mantel-Haenszel-Test vermutlich zum Odds Ratio) Adjustierungen festgelegt. Ein unterschiedliches Vorgehen bezüglich Adjustierung für unterschiedliche Effektmaße ist nicht nachvollziehbar.</p> <p>e: Eine Reduktion auf 0 mg/Tag war für Patientinnen und Patienten, die zum Studienbeginn eine OCS-Dosis > 12,5 mg/Tag verwendet haben nicht möglich (31 Patientinnen und Patienten im Benralizumabarm und 33 im Placeboarm).</p> <p>f: Asthma Exazerbationen waren definiert als Verschlechterung des Asthmas, welche zu OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme, die eine Behandlung mit OCS erfordert, oder Hospitalisierung auf Grund von Asthma führte. Davon hatten 1 (1,4 %) Patientin oder Patient im Benralizumabarm und 9 (12,0 %) im Placeboarm Asthma-Exazerbationen, die nur zu Besuch der Notaufnahme oder einer Hospitalisierung führten.</p> <p>g: Raten, Ratenverhältnisse, KI und p-Wert bestimmt durch negativ-binomial-Modell mit Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten als Kovariaten, mit dem Logarithmus der Nachbeobachtungszeit als Offsetvariable. Die mittleren jährlichen Raten und das Ratenverhältnis zum Endpunkt Asthma-Exazerbationen zeigen kleine, unerklärbare Diskrepanzen zwischen Studienbericht und Modul 4, trotz gleicher Angaben zu Modell und Adjustierungsfaktoren.</p> <p>h: zum Behandlungsende (Woche 28); Patientinnen und Patienten mit fehlenden oder nicht berechenbaren Fragebogen-Scores zum Behandlungsende wurden als Non-Responder gewertet: 10,1 % beim ACQ und 8,8 % der Patientinnen und Patienten beim AQLQ; Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen < 5 %</p> <p>i: der ACQ-6 enthält zusätzlich zu den Fragen zur Symptomatik des ACQ-5 eine Frage zur Anwendung von SABA als Notfallmedikation</p> <p>j: Beim ACQ-6 erfüllten zu Studienbeginn bereits 10 Patientinnen oder Patienten im Benralizumabarm (13,7 %) das Kriterium für gut kontrolliertes Asthma (0 % im Placeboarm). Die Auswirkung auf die Ergebnisinterpretation ist unklar. Für den ACQ-5 sind die Zahlen für Patientinnen oder Patienten mit gut kontrolliertem Asthma zu Studienbeginn nicht bekannt.</p> <p>k: Keine verwertbaren Daten, da die UE- und SUE-Raten die Asthmasymptomatik einschließen. 1 Jahr nach Studienbeginn wurde in einem Protokollamendment die Dokumentation von Asthmasymptomen als UE wie folgt eingeschränkt: Asthmasymptome oder Anzeichen, wie Keuchen, Husten, Engegefühl in der Brust, Dyspnoe, Atemlosigkeit und Auswurf wurden als UE gezählt, wenn das Symptom / Anzeichen schwerwiegend oder neu (nicht im Einklang mit Asthmavorgeschichte) war oder die Patientin / der Patient aufgrund dessen die Studie beendete.</p> <p>ACQ-6 (ACQ-5): Asthma Control Questionnaire-6 (oder -5); AQLQ(S)+12: Asthma Quality of Life Questionnaire (S) (ab 12 Jahren), modifizierte und validierte Version des AQLQ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OCS: orale Kortikosteroid; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
--

Mortalität

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

Morbidität

Für die beiden Operationalisierungen zur OCS-Reduktion auf ≤ 5 mg/Tag bzw. auf 0 mg/Tag als auch für die Endpunkte Asthmaexazerbationen und Asthmakontrolle (Asthma Control

Questionnaire [ACQ]-6, ACQ-5) zu Studienende zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Benralizumab gegenüber Placebo.

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist zu beachten, dass die Reduktion der OCS-Dosierung im Studiendesign vorgegeben war. Für die Patientinnen und Patienten des Placeboarms (ohne weitere Eskalationsmöglichkeiten) ist daher zu erwarten, dass bei diesen eine schlechtere Symptomkontrolle erreicht wird als bei den Patientinnen und Patienten im Interventionsarm mit zusätzlicher Benralizumab-Gabe. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund zu sehen, dass bereits vor Randomisierung auf die niedrigste, noch effektive OCS-Dosis bei bestehender Asthmakontrolle reduziert wurde. Die Endpunkte zur Morbidität können daher nicht als Vorteil von Benralizumab gewertet werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Asthma Quality of Life Questionnaire (S) (ab 12 Jahren) (AQLQ(S)+12) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) liegen keine verwertbaren Daten vor, da auch die Asthmasymptomatik als UE dokumentiert wurde. Dies betraf einen relevanten Anteil der Patienten und Patientinnen mit UE bzw. SUE. So hatten allein bei Betrachtung des Preferred Term „Asthma“ 3,6 % der Patientinnen und Patienten im Benralizumabarm und 29,0 % im Placeboarm das entsprechende UE (Prozentangaben jeweils bezogen auf alle Patientinnen und Patienten mit UE) sowie das entsprechende SUE 14,3 % der Patientinnen und Patienten im Benralizumabarm und 28,6 % im Placeboarm (Prozentangaben jeweils bezogen auf alle Patientinnen und Patienten mit SUE).

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wird nicht davon ausgegangen, dass das Ergebnis relevant von Ereignissen beeinflusst wird, die auf der Asthmasymptomatik beruhen. Hier zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

2.6.2 Studien CALIMA und SIROCCO

Die Ergebnisse der Metaanalysen der Studien CALIMA und SIROCCO für die mITT-Population (zulassungsgemäße Gabe von Benralizumab; ≥ 300 Eosinophile/ μ l; hochdosierte ICS plus LABA, zusätzlich OCS und / oder Tiotropium als Erhaltungsmedikation zu Studienbeginn) sind in Tabelle 3 und Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab vs. Placebo, Studien CALIMA und SIROCCO, vom pU ausgewertete mITT-Population^a

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Benralizumab		Placebo		Benralizumab vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität ^b					
CALIMA	43	0 (0,0)	43	0 (0,0)	n. b.
SIROCCO	59	0 (0,0)	55	0 (0,0)	n. b.
Gesamt					n. b.
Morbidität					
Asthma Exazerbationen ^c					
CALIMA	44	16 (36,4)	43	33 (76,7)	0,47 [0,31; 0,72]; < 0,001 ^{d, e}
SIROCCO	60	19 (31,7)	55	35 (63,6)	0,50 [0,33; 0,76]; 0,001 ^{d, e}
Gesamt					0,49 (0,36, 0,65) < 0,001 ^f
		mittlere jährliche Rate [95 %-KI] ^g :			Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert ^g :
CALIMA	44	0,84 [0,53; 1,32]	43	1,74 [1,19; 2,55]	0,48 [0,27; 0,87]; 0,015
SIROCCO	60	0,59 [0,38; 0,91]	55	2,10 [1,49; 2,97]	0,28 [0,16; 0,50]; < 0,001
Gesamt					0,34 [0,23; 0,52]; < 0,001 ^h
gut kontrolliertes Asthma (ACQ-6 ≤ 0,75) ^{i, j}					
CALIMA	44	14 (31,8)	43	6 (14,0)	2,28 [0,97; 5,38]; 0,060 ^d
SIROCCO	60	16 (26,7)	55	11 (20,0)	1,33 [0,68; 2,62]; 0,403 ^d
Gesamt					1,66 [0,98; 2,82]; 0,059 ^f
gut kontrolliertes Asthma (ACQ-5 ≤ 0,75) ⁱ					
CALIMA	44	14 (31,8)	43	6 (14,0)	2,28 [0,97; 5,38]; 0,060 ^d
SIROCCO	60	14 (23,3)	55	11 (20,0)	1,17 [0,58; 2,35]; 0,666 ^d
Gesamt					1,55 [0,91; 2,65]; 0,108 ^f
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
AQLQ(S)+12 – Verbesserung um mindestens 0,5 Punkte ⁱ					
CALIMA	44	29 (65,9)	43	24 (55,8)	1,18 [0,84; 1,66]; 0,338 ^{d, e}
SIROCCO	60	35 (58,3)	55	28 (50,9)	1,15 [0,82; 1,60]; 0,428 ^{d, e}
Gesamt					1,16 [0,91; 1,47]; 0,227 ^f
Nebenwirkungen					
UEs, SUEs, Abbruch wegen UEs					
CALIMA				keine verwertbaren Daten ^k	
SIROCCO				keine verwertbaren Daten ^k	

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab vs. Placebo, Studien CALIMA und SIROCCO, vom pU ausgewertete mITT-Population^a (Fortsetzung)

<p>a: erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerem, unkontrolliertem, eosinophilem Asthma (hochdosierte ICS + LABA, ≥ 300 Eosinophile/μl), die bereits zu Studienbeginn zusätzlich als weitere Erhaltungstherapien mindestens OCS oder LAMA oder beides erhalten</p> <p>b: gemäß Studienunterlagen bezeichnet als UE, die zum Tod führten</p> <p>c: Asthma Exazerbationen waren definiert als Verschlechterung des Asthmas, welche zu OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme, die eine Behandlung mit OCS erfordert, oder Hospitalisierung auf Grund von Asthma führte. Davon hatten in der Studie CALIMA 4 (9,1 %) Patientinnen und Patienten im Benralizumabarm und 5 (11,6 %) im Placeboarm und in der Studie SIROCCO 5 (8,3 %) Patientinnen und Patienten im Benralizumabarm und 7 (12,7 %) im Placeboarm Asthma-Exazerbationen, die nur über einen Besuch der Notaufnahme oder eine Hospitalisierung definiert wurden.</p> <p>d: RR, KI und p-Werte beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse.</p> <p>e: Die vom pU in den Zusatzanalysen und Modul 4 dargestellten relativen Risiken waren nicht adjustiert. Im statistischen Analyseplan waren für die ursprünglichen Auswertungen (logistische Regression bzw. Cochran-Mantel-Haenszel-Test vermutlich zum Odds Ratio) Adjustierungen festgelegt. Ein unterschiedliches Vorgehen bezüglich Adjustierung für unterschiedliche Effektmaße ist nicht nachvollziehbar.</p> <p>f: Berechnung durch IPD-Metaanalyse (binär-logistische Regression), wobei die Adjustierungsvariablen als feste Effekte modelliert wurden</p> <p>g: Raten, Ratenverhältnisse, KI und p-Wert bestimmt durch negativ-binomial-Modell mit Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten und Baseline-OCS als Kovariaten, mit dem Logarithmus der Nachbeobachtungszeit als Offsetvariable.</p> <p>h: Berechnung durch IPD-Metaanalyse (negativ-binomial-Modell), wobei die Adjustierungsvariablen als feste Effekte modelliert wurden</p> <p>i: zum Behandlungsende (CALIMA: Woche 56, SIROCCO: Woche 48); Patientinnen und Patienten mit fehlenden oder nicht berechenbaren Fragebogen-Scores zum Behandlungsende wurden als Non-Responder gewertet. Angaben liegen nur für Patientinnen und Patienten mit hochdosierten ICS und ≥ 300 Eosinophile/μl vor (N = 487 in der Studie CALIMA und N = 534 in der Studie SIROCCO): 21,6 % der Patientinnen und Patienten beim ACQ und 21,8 % beim AQLQ(S)+12 in der Studie CALIMA, 29,4 % der Patientinnen und Patienten beim ACQ und AQLQ(S)+12 in der Studie SIROCCO; Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen < 5 %</p> <p>j: Der ACQ-6 enthält zusätzlich zu den Fragen zur Symptomatik des ACQ-5 eine Frage zur Anwendung von SABA als Notfallmedikation.</p> <p>k: Keine verwertbaren Daten, da die Asthmasymptomatik als UE dokumentiert wurde. Im Protokollamendment 1 wurde die Dokumentation von Asthmasymptomen als UE wie folgt eingeschränkt: Asthmasymptome oder Anzeichen, wie Keuchen, Husten, Engegefühl in der Brust, Dyspnoe, Atemlosigkeit und Auswurf wurden als UE gezählt, wenn das Symptom / Anzeichen schwerwiegend oder neu (nicht im Einklang mit Asthmavorgeschichte) war oder die Patientin / der Patient aufgrund dessen die Studie beendete</p> <p>ACQ-6 (ACQ-5): Asthma Control Questionnaire-6 (oder -5); AQLQ(S)+12: Asthma Quality of Life Questionnaire (S) (ab 12 Jahren), modifizierte und validierte Version des AQLQ; GINA: Global Initiative for Asthma; ICS: inhalatives Kortikosteroid; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; mITT: modifizierte Intention-to-treat-Population; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechnet; OCS: orales Kortikosteroid; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SABA: kurzwirksamer Beta-Agonist; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>

Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab vs. Placebo, Studien CALIMA und SIROCCO, vom pU ausgewertete mITT-Population^a

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Benralizumab			Placebo			Benralizumab vs. Placebo MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Studienende MW (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Studienende MW (SD)	
Morbidity							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
CALIMA	36	58,29 (13,21)	14,42 (18,58)	36	53,74 (16,01)	7,61 (17,20)	7,05 [-0,28; 14,37]; 0,060
SIROCCO	48	55,13 (19,20)	12,76 (23,16)	39	59,00 (16,72)	9,34 (20,48)	0,99 [-6,70; 8,68]; 0,801
Gesamt							3,57 [-1,76; 8,89]; 0,189 ^d
<p>a: erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerem, unkontrolliertem, eosinophilem Asthma (hochdosierte ICS + LABA, ≥ 300 Eosinophile/μl), die bereits zu Studienbeginn zusätzlich als weitere Erhaltungstherapien mindestens OCS oder LAMA oder beides erhalten</p> <p>b: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang basieren auf anderen Patientenzahlen</p> <p>c: MMRM-Analyse</p> <p>d: Berechnung durch IPD-Metaanalyse (MMRM), wobei die Adjustierungsvariablen als feste Effekte modelliert wurden.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; GINA: Global Initiative for Asthma; ICS: inhalatives Kortikosteroid; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; mITT: modifizierte Intention-to-treat-Population; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OCS: orales Kortikosteroid; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Mortalität

Weder in der Studie CALIMA noch in der Studie SIROCCO gab es Todesfälle in der jeweiligen mITT-Population.

Morbidity

Für den Endpunkt Asthma-Exazerbationen, definiert als Verschlechterung des Asthmas, welche zu OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme, die eine Behandlung mit OCS erfordert, oder Hospitalisierung auf Grund von Asthma führte, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Benralizumab gegenüber Placebo.

Für den Endpunkt Symptomatik / Asthmakontrolle gemessen mit dem ACQ-6 und ACQ-5 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt AQLQ(S)+12 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte UE, SUE und Abbruch wegen UE liegen keine verwertbaren Daten vor, da auch die Asthmasymptomatik als UE dokumentiert wurde. Da keine Ergebnisse auf Ebene der Einzelereignisse für die mITT-Population vorliegen, ist der Anteil der Patientinnen und Patienten unklar, die unerwünschte Ereignisse hatten, die auf die Asthmasymptomatik zurückzuführen sind.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Benralizumab (Asthma): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-11 [online]. 09.05.2018 [Zugriff: 22.05.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 625). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-11_Benralizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. AstraZeneca. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 625: Benralizumab (Asthma); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-11. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/347/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. AstraZeneca. Benralizumab (Fasenra): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 14.02.2018 [Zugriff: 04.06.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/347/#tab/dossier>.
4. Acis. Prednisolon acis: Fachinformation [online]. 04.2017 [Zugriff: 29.06.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
5. Acis. Prednison acis: Fachinformation [online]. 08.2017 [Zugriff: 29.06.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
6. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2018 update) [online]. 29.03.2018 [Zugriff: 04.04.2018]. URL: <http://ginasthma.org/download/832/>.
7. Buhl R, Bals R, Baur X, Berdel D, Criée CP, Gappa M et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. 2017.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Benralizumab: zweckmäßige Vergleichstherapie [online]. 05.2018 [Zugriff: 11.07.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/347/#zweckmaessige-vergleichstherapie>.
9. GSK. Nucala 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 02.2017 [Zugriff: 06.07.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

Anhang A – Weitere Informationen zu den Studien CALIMA und SIROCCO

Tabelle 5: Medizinische Vorgeschichte (Auswahl des pU in Stellungnahme [2]) – RCT, direkter Vergleich: Benralizumab vs. Placebo, Studien CALIMA und SIROCCO, vom pU ausgewertete mITT-Population ohne OCS zu Studienbeginn^a

Charakteristika Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Benralizumab	Placebo
Studie CALIMA	N = 20	N = 15
Studie SIROCCO	N = 10	N = 18
Katarakt		
CALIMA	0 (0)	1 (6,7)
SIROCCO	1 (10,0)	1 (5,6)
Glaukom		
CALIMA	1 (5,0)	0 (0)
SIROCCO	0 (0)	1 (5,6)
Diabetes mellitus		
CALIMA	1 (5,0)	1 (6,7)
SIROCCO	0 (0)	0 (0)
Hypertonie		
CALIMA	9 (45,0)	3 (20,0)
SIROCCO	1 (10,0)	6 (33,3)
Dyslipidämie		
CALIMA	4 (20,0)	2 (13,3)
SIROCCO	0 (0)	3 (16,7)
Osteoporose		
CALIMA	1 (5,0)	3 (20,0)
SIROCCO	1 (10,0)	2 (11,1)
Osteopenie		
CALIMA	0 (0)	0 (0)
SIROCCO	0 (0)	2 (11,1)
psychische Erkrankungen		
CALIMA	2 (10,0)	7 (46,7)
SIROCCO	1 (10,0)	6 (33,3)
a: erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerem, unkontrolliertem, eosinophilem Asthma (hochdosierte ICS + LABA, ≥ 300 Eosinophile/ μ l), die bereits zu Studienbeginn zusätzlich als weitere Erhaltungstherapien mindestens LAMA, aber kein OCS erhalten		
mITT: modifizierte Intention-to-treat-Population; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten wie in Fußnote a beschrieben; OCS: orales Kortikosteroid; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		