



IQWiG-Berichte – Nr. 1160

**Beclometason/Formoterol/
Glycopyrronium
(Asthma) –**

Addendum zum Auftrag A21-18

Addendum

Auftrag: A21-85
Version: 1.0
Stand: 15.07.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (Asthma) – Addendum zum Auftrag A21-18

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

22.06.2021

Interne Auftragsnummer

A21-85

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

- Ulrike Mikulić
- Matthias Maiworm
- Beate Wieseler

Schlagwörter

Beclomethason, Formoterol Fumarat, Glycopyrrolat, Asthma, Nutzenbewertung,
NCT02676089

Keywords

Beclomethasone, Formoterol Fumarate, Glycopyrrolate, Asthma, Benefit Assessment,
NCT02676089

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Nachgereichte Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.....	2
2.2 Zusammenfassung.....	2
3 Literatur	4
Anhang A Ergänzende Darstellung zu SUEs	5

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: BDP/Form/Glyc – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	3
Tabelle 2: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio – mit der Stellungnahme nachgereichte Daten (SUEs ohne schwere Asthma-Exazerbationen)	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BDP	Beclometason
Form	Formoterol
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Glyc	Glycopyrronium
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 22.06.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-18 (Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (BDP/Form/Glyc) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Asthma, deren Erkrankung mit einer Kombination aus einem hoch dosierten inhalativen Kortikosteroid und einem lang wirksamen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend kontrolliert ist und bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist (Fragestellung 2 der Nutzenbewertung), wurde die Studie TRIGGER herangezogen [2]. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, in der BDP/Form/Glyc mit BDP/Form + Tiotropium verglichen wird. Die im Dossier [3] vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (SUEs) waren für die Nutzenbewertung nicht verwertbar, da sie zu einem relevanten Anteil Ereignisse zu dem bevorzugten Begriff (PT) „Asthma“ enthielten, welcher der Grunderkrankung zuzuordnen ist.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der folgenden vom pU mit seiner schriftlichen Stellungnahme [4] nachgereichten Daten, unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3], beauftragt:

- SUEs abzüglich der schweren Asthma-Exazerbationen

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

2.1 Nachgereichte Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

Der pU hat mit seiner Stellungnahme Auswertungen zu SUEs ohne schwere Asthma-Exazerbationen nachgereicht. Ereignisse zum PT „Asthma“ sind jedoch weiterhin in der Auswertung enthalten. Diese Ereignisse sind ebenfalls auf die Grunderkrankung zurückzuführen. Der pU gibt an, eine Auswertung ohne den PT „Asthma“ nicht für sinnvoll zu halten. Die Auswertung dieses PT habe ergeben, dass es keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für den PT „Asthma“ gebe. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Unabhängig von der Frage, ob für einen einzelnen PT Gruppenunterschiede bestehen, kann die Berücksichtigung einzelner PT Gruppenunterschiede auf Ebene der Gesamtrate der Patientinnen und Patienten mit SUEs beeinflussen, weil bei individuellen Patientinnen und Patienten jeweils ein oder mehrere verschiedene Ereignisse aufgetreten sein können (Doppelnennung).

Eine adäquate Operationalisierung des Endpunkts „SUEs“ wäre eine Auswertung ohne jegliche Ereignisse der Grunderkrankung. Eine solche Auswertung legt der pU nicht vor. Daher sind auch die vom pU nachgereichten Ergebnisse zu den SUEs nicht verwertbar.

In Anhang A des vorliegenden Addendums sind die vom pU nachgereichten Auswertungen zu den SUEs abzüglich der schweren Asthma-Exazerbationen ergänzend dargestellt.

2.2 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von BDP/Form/Glyc aus der Dossierbewertung A21-18 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von BDP/Form/Glyc unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A21-18 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: BDP/Form/Glyc – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Asthma mit einer mittel dosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist	eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Schweregrades der Erkrankung und der Symptomatik unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ mittel dosiertes ICS und LABA und LAMA oder ▪ hoch dosiertes ICS und LABA 	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Asthma mit einer hoch dosierten ICS/LABA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist bei denen im vergangenen Jahr mindestens 1 Asthma-Exazerbation aufgetreten ist	hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. BDP: Beclometason; Form: Formoterol; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Glyc: Glycopyrronium; ICS: Inhalative Kortikosteroide; LABA: Lang wirksame Beta-2-Agonisten; LAMA: Lang wirksame Muskarinrezeptoragonisten</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (Asthma) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 17.05.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-18_beclometason-formoterol-glycopyrronium_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

2. Chiesi Farmaceutici. TRIPLE in Asthma hiGH strenGth vErsus Ics/Laba hs and tiotRopium (TRIGGER) [online]. 2020 [Zugriff: 05.03.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02676089>.

3. Chiesi Farmaceutici. Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (Trimbow); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 01.07.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/653/#dossier>.

4. Chiesi Farmaceutici. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1110 Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (Asthma); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/653/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

Anhang A Ergänzende Darstellung zu SUEs

Tabelle 2: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio – mit der Stellungnahme nachgereichte Daten (SUEs ohne schwere Asthma-Exazerbationen)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	BDP/Form/Glyc		BDP/Form + Tio		BDP/Form/Glyc vs. BDP/Form + Tio RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
TRIGGER					
Nebenwirkungen					
SUEs ohne schwere Asthma-Exazerbationen ^a	571	20 (3,5)	287	12 (4,2)	0,84 [0,42; 1,69]; 0,703
a. ergänzende Darstellung, Daten nicht verwertbar					
BDP: Beclometason; Form: Formoterol; Glyc: Glycopyrronium; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Tio: Tiotropium					