

**Fixe Kombinationen aus  
Kortikosteroiden und lang  
wirksamen Beta-2-Rezeptor-  
agonisten zur inhalativen  
Anwendung bei Patienten mit  
Asthma bronchiale -  
Ergänzungsauftrag**

**Berichtsplan**

Auftrag A07-01  
Version 1.0  
Stand: 19.11.2007

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale – Ergänzungsauftrag

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

06.03.2007

**Interne Auftragsnummer:**

A07-01

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Schlagwörter: Asthma bronchiale, lang wirksame Beta-2-Rezeptoragonisten, Glucokortikosteroide, Kombinationspräparate, Fixkombinationen, systematische Übersicht

Der vorliegende Berichtsplan soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale – Ergänzungsauftrag. Berichtsplan A07-01 (Version 1.0). Köln: IQWiG; 2007.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Umfang der Bewertung innerhalb von A05-13</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Umfang der Bewertung innerhalb von A07-01</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3 Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>1.4 Zusammenführung der Bewertungen zu den ICS/LABA-Fixkombinationen</b> .....	<b>5</b>
<b>2 Ziele der Untersuchung</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Projektablauf</b> .....	<b>8</b>
<b>4 Methoden</b> .....	<b>9</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</b> .....	<b>9</b>
4.1.1 Population.....	9
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung .....	9
4.1.3 Zielgrößen .....	13
4.1.4 Studientypen.....	13
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika .....	13
4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien .....	14
<b>4.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>15</b>
<b>4.3 Informationsbewertung</b> .....	<b>16</b>
<b>4.4 Informationssynthese und –analyse</b> .....	<b>16</b>
4.4.1 Meta-Analysen .....	16
4.4.2 Sensitivitätsanalysen .....	17
4.4.3 Subgruppenanalysen.....	17
<b>4.5 Aktualisierung der Bewertungen aus A05-13</b> .....	<b>17</b>
<b>5 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>18</b>

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Relevante Vergleiche für die Nutzenbewertung von Bud/Form SMART unter Berücksichtigung der Fragestellung des Berichts .....	4
Abbildung 2: Zu prüfende Intervention bei der Bewertung von Bud/Form SMART unter Berücksichtigung der Fragestellung des Berichts .....	10
Abbildung 3: Relevante Vergleichsgruppen für die Nutzenbewertung von Bud/Form SMART unter Berücksichtigung der Fragestellung des Berichts (Vergleich mit der freien Kombination von Budesonid und Formoterol).....	11
Abbildung 4: Relevante Vergleichsgruppen für die Nutzenbewertung von Bud/Form SMART unter Berücksichtigung der Fragestellung des Berichts (Vergleich mit anderen Fixkombinationen) .....	12

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BDP	Beclometason dipropionat
Bud	Budesonid
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
FDA	Food and Drug Administration
Flu	Fluticason
Form	Formoterol
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
ICS	Inhalative Corticosteroids (inhalative Glucokortikosteroide)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
LABA	Long-Acting $\beta$ 2-Agonists (lang wirksame Beta-2-Rezeptoragonisten)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
RCT	Randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SABA	Short-Acting $\beta$ 2-Agonists (kurz wirksame Beta-2-Rezeptoragonisten)
Salm	Salmeterol
SMART	Symbicort <sup>®</sup> Maintenance and Reliever Therapy

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung verschiedener in der Asthma-Therapie zugelassener Medikamente beauftragt. Darunter fiel auch die Nutzenbewertung fixer Kombinationen aus Kortikosteroiden (ICS) und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten (LABA) zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale (IQWiG-Projekt A05-13). Nach Veröffentlichung des Vorberichts zum Projekt A05-13 ergänzte der G-BA den Auftrag zur Bewertung der ICS/LABA-Fixkombinationen am 06.03.2007 um die Nutzenbewertung der während der Projektbearbeitung erfolgten Zulassungserweiterung von Budesonid/Formoterol sowie der neu zugelassenen Fixkombination Beclometason/Formoterol (Projekt A07-01).

Details zum medizinischen und epidemiologischen Hintergrund der Erkrankung Asthma bronchiale (Häufigkeit, Arten der Krankheit, Symptome, Therapie, Nebenwirkungen, Lebensqualität, Mortalität etc.) können dem Bericht zum Auftrag A05-13 entnommen werden [1].

### 1.1 Umfang der Bewertung innerhalb von A05-13

Zu Beginn der Bearbeitung des Projekts A05-13 waren 2 fixe Wirkstoffkombinationen von inhalativen Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten auf dem deutschen Markt zugelassen:

#### *1. Kombination aus Budesonid und Formoterol:*

Unter dem Handelsnamen Symbicort<sup>®</sup> Turbohaler<sup>®</sup> vertreibt die Firma AstraZeneca fixe Kombinationen aus Budesonid und Formoterolhemifumarat (Pulver zur Inhalation, 4,5 µg Formoterol mit 80 oder 160 µg Budesonid und 9 µg Formoterol mit 320 µg Budesonid) [2]. Eine Zulassung besteht für Kinder ab 6 Jahren (4,5 µg Formoterol/80 µg Budesonid).

#### *2. Kombination aus Fluticason und Salmeterol:*

Als fixe Kombinationen von Fluticason-17-propionat und Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) sind zwei Präparate als Dosier Aerosol und Pulver zur Inhalation in jeweils drei Dosiskombinationen auf dem deutschen Markt zugelassen:

Die Firma GlaxoSmithKline vertreibt die Präparate Viani<sup>®</sup> (Dosier-Aerosol, 25 µg Salmeterol mit 50, 125 oder 250 µg Fluticason) bzw. Viani<sup>®</sup> Diskus<sup>®</sup> (Pulver, 50 µg Salmeterol mit 100, 250 oder 500 µg Fluticason) [3]. Eine Zulassung besteht für Kinder ab 4 Jahren (maximal 100 µg Fluticason zweimal täglich).

Die Firma Schwarz Pharma vertreibt unter dem Handelsnamen atmadisc<sup>®</sup> bzw. atmadisc<sup>®</sup> Diskus<sup>®</sup> ein hinsichtlich der Dosierungsformen und Anwendungsbedingungen identisches Kombinationspräparat aus Salmeterol und Fluticason [4].

## 1.2 Umfang der Bewertung innerhalb von A07-01

Im Verlauf der Bearbeitung von A05-13 sind Neuzulassungen bzw. Zulassungserweiterungen erfolgt, die innerhalb des vorliegenden Folgeauftrags bearbeitet werden sollen. Der Folgeauftrag betrifft die folgenden 2 Punkte:

### *1. Neuzulassung von Kombinationspräparaten aus Beclometason und Formoterol*

Die Firma Asche Chiesi hat unter dem Handelsnamen Foster<sup>®</sup> [5] und die Firma Janssen-Cilag unter dem Handelsnamen Inuvair<sup>®</sup> [6] inhalative Kombinationspräparate auf den Markt gebracht, welche die Substanzen Beclometason und Formoterol (BDP/Form) in einer Dosierung von 100 bzw. 6 µg pro Sprühstoß kombinieren.

Das Anwendungsgebiet betrifft Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen kurz wirksamen Beta-2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind oder Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Agonisten in Kombination bereits ausreichend eingestellt sind. Beide Präparate sollen für die Akutbehandlung von Asthmasymptomen nicht eingesetzt werden. Die Präparate werden nicht für Kinder unter 12 Jahren empfohlen.

### *2. Zulassungserweiterung für das Kombinationspräparat aus Budesonid und Formoterol als Bedarfsmedikation*

Im Dezember 2006 erhielt das Kombinationspräparat aus Budesonid und Formoterol Symbicort<sup>®</sup> Turbohaler<sup>®</sup> der Firma AstraZeneca eine Zulassungserweiterung für die Dosierungen 80/4,5 µg und 160/4,5 µg. Hiernach kann das Präparat nicht nur zur Erhaltungs-, sondern auch zur Bedarfstherapie eingesetzt werden. Dieses Therapieschema wird unter dem Kürzel SMART (Symbicort Maintenance and Reliever Therapy, im Folgenden: Bud/Form SMART) zusammengefasst [7].

Das Anwendungsgebiet erstreckt sich auf Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen kurz wirksamen Beta-2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind oder auf Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Agonisten in Kombination bereits ausreichend eingestellt sind. Das SMART-Schema wird insbesondere für Patienten mit unzureichender Asthmakontrolle und einem häufigen Bedarf an Bronchodilatoren bzw. bei Asthmaexazerbationen in der Vergangenheit, die einer medizinischen Intervention bedurften, empfohlen. Die Tagesgesamtosis kann bei Erwachsenen ab 18 Jahren für einen begrenzten Zeitraum bis zu 12 Inhalationen pro Tag betragen. Für Patienten, die häufig viele Inhalationen im Bedarfsfall anwenden, wird eine

engmaschige Überwachung von dosisabhängigen Nebenwirkungen gefordert. Die Bud/Form-Fixkombination ist zur Erhaltungstherapie bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren sowie bei Erwachsenen zugelassen. Das SMART-Schema wird für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen.

### **1.3 Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung**

Die Nutzenbewertung der ICS/LABA-Fixkombinationen beinhaltet 2 Fragestellungen:

1. Gibt es einen Zusatznutzen der ICS/LABA-Fixkombinationen im Vergleich zur freien Kombination der in der Fixkombination vorliegenden Wirkstoffe?
2. Gibt es einen Zusatznutzen einer ICS/LABA-Fixkombination im Vergleich zu einer anderen ICS/LABA-Fixkombination?

Für die Bewertung der BDP/Form-Fixkombination wird deshalb die Behandlung mit dieser Fixkombination verglichen mit der freien Kombination aus Beclometason und Formoterol sowie mit den Fixkombinationen aus Budesonid und Formoterol (Bud/Form) und aus Fluticason und Salmeterol (Flu/Salm).

Die Bewertung der Zulassungserweiterung der Fixkombination Bud/Form in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet das SMART-Schema. Innerhalb des Bud/Form SMART-Schemas ist die Fixkombination aus Budesonid und Formoterol durch den Einsatz als Bedarfstherapie untrennbar verbunden mit einer kurzfristigen symptomorientierten Dosisadaptation der ICS und LABA. Die Untersuchung der Frage, ob eine symptomorientierte Dosisadaptation von ICS und LABA zu einem besseren Therapieergebnis führt als eine feste Dosierung (Nebenfragestellung in Projekt A05-13 [1]), ergab, dass ein Vorteil für die symptomorientierte Dosisadaptation nicht ausgeschlossen werden kann. Das bedeutet, dass in den Vergleichsgruppen zur Bewertung von Bud/Form SMART ebenfalls eine symptomorientierte Dosisadaptation möglich sein muss, um einen fairen Vergleich zu gewährleisten.

Da ICS außerhalb von Bud/Form SMART als Bedarfstherapie nicht zugelassen sind, kann in den Vergleichsgruppen die symptomorientierte Dosisanpassung nur innerhalb der Erhaltungstherapie erfolgen. Dazu ist in der Regel die Dokumentation und Bewertung der Asthma-Symptomatik notwendig, da sich die Dosierung der Erhaltungstherapie am Ausmaß der Asthmakontrolle orientieren soll. Dadurch ist die symptomorientierte Dosisanpassung innerhalb von Bud/Form SMART durch den Einsatz als Bedarfstherapie ggf. unmittelbarer und einfacher durchzuführen als mit freien Kombinationen von Budesonid und Formoterol oder mit anderen ICS/LABA-Fixkombination. Solange die symptomorientierte Dosisanpassung in den Vergleichsgruppen laut Studienprotokoll aber erlaubt ist, stellt diese potenzielle Erleichterung keinen unfairen Vergleich dar, sondern bildet ggf. einen möglichen Vorteil von Bud/Form SMART ab.

Die folgende Abbildung stellt die Anforderungen an die Vergleichsgruppen für die Bewertung von Bud/Form SMART dar.

### **Bud/Form SMART**

*Erhaltungstherapie*

Bud/Form fix
--------------

*Bedarfstherapie (per definitionem symptomorientierte Dosisadaptation)*

Bud/Form fix
--------------

Charakteristikum der Therapie: symptomorientiert Dosisadaptation für ICS (Budesonid) und LABA (Formoterol)

### **Vergleich für Fragestellung 1<sup>a</sup>**

*Erhaltungstherapie*

Bud + Form (freie Kombination) symptomorientierte Dosisadaptation von Budesonid und Formoterol erlaubt <sup>c</sup>
--

*Bedarfstherapie (per definitionem symptomorientierte Dosisadaptation)*

Formoterol oder SABA
----------------------

### **Vergleich für Fragestellung 2<sup>b</sup>**

*Erhaltungstherapie*

ICS/LABA fix (Flu/Salm oder BDP/Form) symptomorientierte Dosisadaptation der Kombination erlaubt
---

*Bedarfstherapie (per definitionem symptomorientierte Dosisadaptation)*

Formoterol oder SABA
----------------------

a: Fragestellung 1: Bud/Form SMART versus Bud + Form (freie Kombination)

b: Fragestellung 2: Bud/Form SMART versus andere ICS/LABA-Fixkombinationen

c: Wird Formoterol in der Bedarfstherapie verwendet, ist in der Erhaltungstherapie die Möglichkeit einer symptomorientierten Dosisadaptation von Budesonid ausreichend

BDP: Beclometason; Bud: Budesonid; Flu: Fluticason; Form: Formoterol; ICS: inhalative Glucokortikosteroide; LABA: lang wirksame Beta-2-Rezeptoragonisten; SABA: kurz wirksame Beta-2-Rezeptoragonisten; Salm: Salmeterol; SMART: Symbicort<sup>®</sup> Maintenance and Reliever Therapy

Abbildung 1: Relevante Vergleiche für die Nutzenbewertung von Bud/Form SMART unter Berücksichtigung der Fragestellung des Berichts

#### **1.4 Zusammenführung der Bewertungen zu den ICS/LABA-Fixkombinationen**

Die Bewertung der Neuzulassung von Beclometason/Formoterol bzw. die Zulassungserweiterung um Budesonid/Formoterol SMART wird mit den Ergebnissen aus Projekt A05-13 zusammengeführt. Vor dieser Zusammenführung wird die Bewertung innerhalb der Fragestellung von A05-13 aktualisiert.

## 2 Ziele der Untersuchung

Die Ziele der geplanten Untersuchung ergeben sich aus der Auftragsformulierung des G-BA sowie den oben skizzierten Neuzulassungen bzw. Zulassungserweiterungen für fixe Kombinationspräparate aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten für die Therapie des Asthma bronchiale in Deutschland. Ziele der vorliegenden Untersuchung sind daher:

### **Neuzulassung der Fixkombination aus Beclometason und Formoterol**

- die vergleichende Nutzenbewertung der fixen inhalativen Kombination von Beclometason und Formoterol mit der freien inhalativen Kombination von Beclometason und Formoterol hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei Patienten mit Asthma bronchiale
- die direkte vergleichende Nutzenbewertung der fixen inhalativen Kombination von Beclometason und Formoterol mit anderen zugelassenen fixen Kombinationspräparaten aus ICS und LABA

### **Zulassungserweiterung: das Bud/Form SMART-Schema**

- die vergleichende Nutzenbewertung der fixen inhalativen Kombination von Budesonid und Formoterol in der Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit der freien Kombination beider Substanzen
- die vergleichende Nutzenbewertung der fixen inhalativen Kombination von Budesonid und Formoterol in der Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit der fixen inhalativen Kombination anderer zugelassener Kombinationspräparate aus ICS und LABA (die relevanten Vergleichsinterventionen werden in Abschnitt 3.2 beschrieben)

Darüber hinaus findet im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung eine Aktualisierung der Bewertung der fixen Kombination aus Fluticason und Salmeterol sowie der fixen Kombination aus Budesonid und Formoterol (Anwendung außerhalb des SMART Schemas) statt.

Der Begriff „Nutzenbewertung“ bezeichnet den gesamten Prozess der Evaluation medizinischer Interventionen hinsichtlich ihrer kausal begründeten positiven und negativen Effekte im Vergleich mit einer klar definierten anderen Therapie, einem Placebo (oder einer andersartigen Scheinbehandlung) oder keiner Behandlung. „Kausal begründet“ meint in diesem Zusammenhang, dass ausreichende Sicherheit besteht, dass beobachtete Effekte allein auf die zu prüfende Intervention zurückgeführt werden können.

Mit dem Begriff „Nutzen“ werden kausal begründete positive Effekte, mit dem Begriff „Schaden“ kausal begründete negative Effekte einer medizinischen Intervention auf

patientenrelevante Endpunkte bezeichnet. Die Beschreibung von Nutzen und Schaden erfolgt dabei immer ausgehend von der zu evaluierenden Intervention.

Nutzen bzw. Schaden wird im Vergleich zu Placebo (oder einer andersartigen Scheinbehandlung) oder keiner Behandlung festgestellt. Im Falle eines Vergleichs der zu evaluierenden medizinischen Intervention mit einer anderen eindeutig definierten medizinischen Intervention werden für die vergleichende Bewertung der Nutzen- bzw. Schadenaspekte folgende Begriffe verwendet:

- Nutzenaspekte:
  - Im Falle eines höheren Nutzens wird von „Zusatznutzen“ gesprochen.
  - Im Falle eines geringeren oder vergleichbaren Nutzens wird von einem „geringeren“ bzw. „vergleichbaren Nutzen“ gesprochen.
- Schadenaspekte:
  - Es werden die Begriffe „höherer“, „vergleichbarer“ und „geringerer Schaden“ verwendet; der Begriff „Zusatzschaden“ soll vermieden werden.

Für die vorliegende Nutzenbewertung ergibt sich aus der Fragestellung, dass die zu evaluierenden Interventionen nicht mit einem Placebo oder einer andersartigen Scheinbehandlung, sondern mit eindeutig definierten anderen aktiven Interventionen verglichen werden sollen.

### 3 Projektablauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 06.03.2007 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der fixen Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten beauftragt. Diese Beauftragung erfolgte in Ergänzung zu Auftrag A05-13 und bezieht sich auf die während der Bearbeitung von A05-13 erfolgten Neuzulassungen bzw. Zulassungserweiterungen (siehe Abschnitt 1).

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 0.1 vom 04.06.2007 wurde am 05.06.2007 im Internet veröffentlicht. Zu dieser Version konnten bis zum 03.07.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Berichtsplan wurden am 31.08.2007 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Stellungnahmen und die Dokumentation der Erörterung sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht. Die vorliegende Version 1.0 des Berichtsplans ist die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung aktuelle Version. Sie beinhaltet auch die Änderungen, die sich durch die Stellungnahmen ergeben haben.

Die vorläufige Bewertung des IQWiG wird in einem Vorbericht veröffentlicht. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine Anhörung zum Vorbericht mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Relevante Informationen aus der Anhörung können in die Nutzenbewertung einfließen. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt.

Nach der wissenschaftlichen Erörterung wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

#### 3.1 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans

Durch das Stellungnahmeverfahren zum vorläufigen Berichtsplan (Version 0.1) haben sich folgende Änderungen am Berichtsplan ergeben:

- Spezifizierung der symptomorientierten Dosisadaptation innerhalb der Bewertung von Bud/Form SMART als **kurzfristige** symptomorientierte Dosisadaptation
- Spezifizierung, dass die Vergleichbarkeit der Dosierung der zu prüfenden Intervention und der Vergleichsbehandlung auf Basis der Fachinformation der Präparate unter Berücksichtigung der Maximaldosierung und des Asthmaschweregrads geprüft wird
- Spezifizierung des Vorgehens bei der Aktualisierung der Bewertung aus A05-13

## **4 Methoden**

### **4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung**

#### **4.1.1 Population**

Aufgrund des Zulassungsstatus der genannten Präparate werden für die Untersuchung der fixen Kombination von Beclometason und Formoterol Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Asthma bronchiale einbezogen.

Für die Untersuchung der Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit der Fixkombination aus Budesonid und Formoterol (Bud/Form SMART) werden ausschließlich Studien an Erwachsenen ab 18 Jahren betrachtet.

Eine Einschränkung bezüglich der Pathogenese oder Schwere des Asthmas erfolgt nicht.

#### **4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung**

##### **Bewertung der Beclometason/Formoterol Fixkombination**

Die zu prüfende Intervention ist die inhalative Therapie mit der fixen Kombination aus Beclometason und Formoterol bei Patienten mit Asthma bronchiale. Als Kontrollgruppe gilt die freie Kombination der Einzelkomponenten. Dabei müssen die Einzelkomponenten in einer der Fixkombination vergleichbaren Dosierung (unveränderbare Dosierung im Verlauf der Studie oder definierte vergleichbare Dosistitration in beiden Gruppen) eingesetzt werden bzw. es muss in beiden Gruppen eine z. B. symptomorientierte Dosisadaptation möglich sein.

Darüber hinaus wird die fixe Kombination aus Beclometason und Formoterol direkt mit anderen Fixkombinationen (Bud/Form und Flu/Salm) verglichen. Für den direkten Vergleich der fixen Kombination werden Studien betrachtet, in denen die Fixkombinationen in beiden Gruppen eine vergleichbare Dosierung (unveränderbare Dosierung im Verlauf der Studie oder definierte vergleichbare Dosistitration in beiden Gruppen) eingesetzt werden oder in denen in beiden Gruppen eine z. B. symptomorientierte Dosisadaptation möglich ist.

Aufgrund der Ergebnisse der Zusatzfragestellung im Projekt A05-13 wird der Vergleich zwischen einem Therapieschema mit fester Dosierung und einem Therapieschema mit symptomorientierter Dosisadaptation für unterschiedliche Wirkstoffkombinationen ausgeschlossen.

Die Vergleichbarkeit der Dosierungen innerhalb der verschiedenen Vergleiche wird auf Basis der Angaben der Fachinformation unter Berücksichtigung der Maximaldosierung und des Asthmaschweregrads geprüft.

Sollten in den jeweiligen Studien weitere antiasthmatische Therapien (z. B. kurz wirksame Beta-2-Rezeptoragonisten) erlaubt sein, muss diese zusätzliche Therapie in allen Behandlungsgruppen vergleichbar sein. Außerdem müssen die verwendeten Substanzen in Deutschland zugelassen und verfügbar sein.

In der Interventions- und Kontrollgruppe werden alle in Deutschland zugelassenen Inhalationssysteme betrachtet. Der Einfluss verschiedener Inhalationssysteme wird ggf. evaluiert.

### **Bewertung von Budesonid/Formoterol SMART**

Die zu prüfende Intervention ist die inhalative Therapie der fixen Kombination aus Budesonid und Formoterol in der Erhaltungs- und Bedarfstherapie (Bud/Form SMART, siehe Abbildung 2).

#### **Bud/Form SMART**

*Erhaltungstherapie*

*Bedarfstherapie (per definitionem  
symptomorientierte Dosisadaptation)*

Bud/Form fix
--------------

Bud/Form fix
--------------

Charakteristikum der Therapie: symptomorientierte Dosisadaptation für ICS (Budesonid) und LABA (Formoterol)

Bud: Budesonid; Form: Formoterol; ICS: inhalative Glucokortikosteroide; LABA: lang wirksame Beta-2-Rezeptoragonisten; SMART: Symbicort® Maintenance and Reliever Therapy

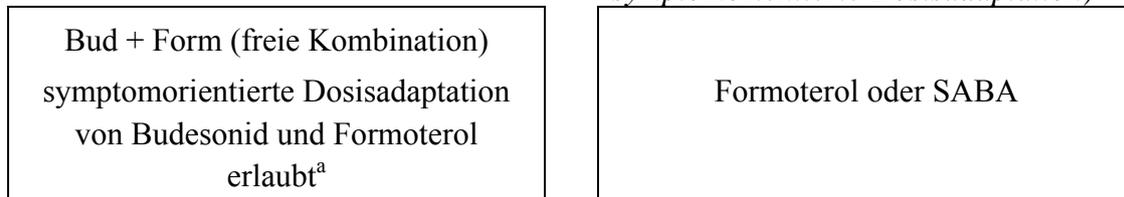
Abbildung 2: Zu prüfende Intervention bei der Bewertung von Bud/Form SMART unter Berücksichtigung der Fragestellung des Berichts

Als Kontrollgruppe für den Vergleich von Bud/Form SMART mit der freien Kombination von Budesonid und Formoterol gilt der Einsatz von Budesonid und Formoterol in getrennten Inhalatoren in der Erhaltungstherapie mit der Verwendung von Formoterol oder kurz wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten (SABA) in der Bedarfstherapie. In der Erhaltungstherapie muss dabei eine symptomorientierte Dosisadaptation von Budesonid und Formoterol erlaubt sein. Wird Formoterol in der Bedarfstherapie eingesetzt, ist in der Erhaltungstherapie die Möglichkeit der symptomorientierten Dosisadaptation von Budesonid ausreichend (siehe Abbildung 3).

**Vergleich für Fragestellung 1: Bud/Form SMART versus Bud + Form (freie Kombination)**

*Erhaltungstherapie*

*Bedarfstherapie (per definitionem symptomorientierte Dosisadaptation)*



a: Wird Formoterol in der Bedarfstherapie verwendet, ist in der Erhaltungstherapie die Möglichkeit einer symptomorientierten Dosisadaptation von Budesonid ausreichend

Bud: Budesonid; Form: Formoterol; SABA: kurz wirksame Beta-2-Rezeptoragonisten; SMART: Symbicort<sup>®</sup> Maintenance and Reliever Therapy

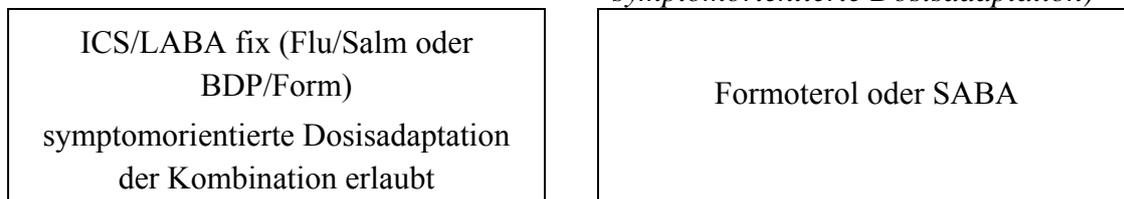
Abbildung 3: Relevante Vergleichsgruppen für die Nutzenbewertung von Bud/Form SMART unter Berücksichtigung der Fragestellung des Berichts (Vergleich mit der freien Kombination von Budesonid und Formoterol)

Als Kontrollgruppe für den Vergleich von Bud/Form SMART mit anderen ICS/LABA-Fixkombinationen gilt der Einsatz von BDP/Form oder Flu/Salm in der Erhaltungstherapie mit der Verwendung von Formoterol oder SABA in der Bedarfstherapie. In der Erhaltungstherapie muss eine symptomorientierte Dosisadaptation der Fixkombinationen erlaubt sein (siehe Abbildung 4).

### Vergleich für Fragestellung 2: Bud/Form SMART versus andere ICS/LABA-Fixkombinationen

*Erhaltungstherapie*

*Bedarfstherapie (per definitionem symptomorientierte Dosisadaptation)*



BDP: Beclometason; Bud: Budesonid; Flu: Fluticason; Form: Formoterol; ICS: inhalative Glucokortikosteroide; LABA: lang wirksame Beta-2-Rezeptoragonisten; SABA: kurz wirksame Beta-2-Rezeptoragonisten; Salm: Salmeterol; SMART: Symbicort<sup>®</sup> Maintenance and Reliever Therapy

Abbildung 4: Relevante Vergleichsgruppen für die Nutzenbewertung von Bud/Form SMART unter Berücksichtigung der Fragestellung des Berichts (Vergleich mit anderen Fixkombinationen)

In der Interventions- und Kontrollgruppe werden alle in Deutschland zugelassenen Inhalationssysteme betrachtet. Der Einfluss verschiedener Inhalationssysteme wird ggf. evaluiert.

### 4.1.3 Zielgrößen

Für die Untersuchung werden folgende Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Anzahl und Schwere der Asthmasymptome
- Exazerbationen mit und ohne Notfallbehandlung
- Krankenhausaufnahmen und/oder ambulante ärztliche Behandlungen
- Häufigkeit und/oder Schwere unerwünschter Arzneimittelwirkungen
- Aktivitäten des täglichen Lebens
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- körperliche Belastbarkeit
- Asthma-bedingte Letalität und/oder Gesamtmortalität
- Therapiezufriedenheit

### 4.1.4 Studientypen

Randomisierte klinische Studien (RCT) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und für alle unter 4.1.3 genannten Zielgrößen ist eine Evaluation im Rahmen von RCT möglich und praktisch durchführbar. Für den zu erstellenden Bericht werden deshalb ausschließlich RCT als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

### 4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Da es sich beim Asthma bronchiale um eine chronische Erkrankung handelt, werden die Patienten in der Regel über lange Zeit medikamentös behandelt. Dementsprechend soll insbesondere auch der Langzeitnutzen der angesprochenen fixen Kombinationsbehandlungen untersucht werden. Um bei einem chronischen Geschehen wie dem Asthma bronchiale den längerfristigen Nutzen und den Einfluss etwaiger Gewöhnungseffekte sicher beurteilen zu können, werden nur Studien mit einer Mindestbehandlungs- bzw. Beobachtungsdauer von 3 Monaten (12 Wochen) eingeschlossen.

#### 4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung werden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien und keine der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

##### Einschlusskriterien

E 1	Indikation: Asthma bronchiale (wie in 4.1.1 beschrieben)	
E 2a	Intervention: inhalative fixe Kombinationstherapie von Beclometason und Formoterol	E 2b Intervention: inhalative fixe Kombinationstherapie aus Budesonid und Formoterol in der Erhaltungs- und Bedarfstherapie (SMART)
E 3a	Kontrollinterventionen (wie unter 4.1.2 definiert): <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhalative freie Kombinationstherapie mit Beclometason und Formoterol</li> <li>• andere zugelassene fixe Kombinationspräparate aus ICS und LABA</li> </ul>	E 3b Kontrollinterventionen (wie unter 4.1.2 definiert): <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhalative freie Kombinationstherapie mit Budesonid und Formoterol in der Erhaltungstherapie (symptomorientierte Dosisadaptation erlaubt) und Formoterol oder SABA in der Bedarfstherapie</li> <li>• andere inhalative fixe Kombinationstherapie aus ICS und LABA in der Erhaltungstherapie (symptomorientierte Dosisadaptation erlaubt) und Formoterol oder SABA in der Bedarfstherapie</li> </ul>
E 4	Behandlungs- und Beobachtungsdauer mindestens 3 Monate (12 Wochen)	
E 5	Studiendesign: RCT	
E 6	Publikationssprache Deutsch, Englisch, Französisch, Niederländisch, Portugiesisch, Spanisch oder andere Publikationssprachen, wenn englischer Titel und englischer Abstract dieser Publikationen vorhanden sind, aus denen die Relevanz der Studie hervorgeht	

**Ausschlusskriterien:**

A 1	Doppelpublikationen, sofern diese nicht zusätzliche Informationen für die Beurteilung der Studie liefern
A 2	Studien, die keine aus den unter 4.1.3 genannten Therapiezielen ableitbare Zielgrößen erheben
A 3	Keine Vollpublikation vorhanden <sup>a</sup>
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die bez. der Studiendaten nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die bez. der Studiendaten nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [8] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht	

**4.2 Informationsbeschaffung**

Die Suche nach relevanten Studien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

Quelle	Kommentar
Bibliographische Datenbanken	Suche in folgenden Datenbanken: - CENTRAL - EMBASE - MEDLINE
Hersteller	Anfrage an die Hersteller entsprechender Kombinationspräparate bzgl. publizierter und nicht publizierter Studien. Notwendige Voraussetzung für die Berücksichtigung bislang nicht publizierter Daten: (a) Die Daten sind nachweislich unter Berücksichtigung der generellen methodischen Standards entstanden (b) Der Hersteller stimmt der Veröffentlichung im Rahmen des Instituts-Berichts zu
Unterlagen des G-BA	Es wurden keine Unterlagen durch den G-BA übermittelt

Sonstiges	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Identifizierung relevanter systematischer Übersichten und HTA-Berichte mittels Suche in EMBASE, MEDLINE und Cochrane Datenbanken (CENTRAL, DARE, HTA Database) und Suche in den Literaturverzeichnissen solcher Berichte</li> <li>- Suche in öffentlich zugänglichen Dokumenten der Zulassungsbehörden EMEA und FDA</li> <li>- Suche in Studienregistern der Hersteller, sofern verfügbar</li> <li>- ggf. Kontaktaufnahme mit Sachverständigen/Experten/Fachgesellschaften</li> <li>- ggf. Kontaktaufnahme mit Autoren einzelner Publikationen, z. B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten</li> </ul>
-----------	--

### 4.3 Informationsbewertung

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und –ergebnisse sowie deren Bewertung erfolgt anhand von standardisierten Dokumentationsbögen.

### 4.4 Informationssynthese und –analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und –analyse, wenn möglich unter Zuhilfenahme der unten beschriebenen Werkzeuge, unterzogen. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

#### 4.4.1 Meta-Analysen

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen lässt, erfolgen quantitative Zusammenfassungen der Einzelergebnisse im Sinne von Meta-Analysen gemäß den Methoden des IQWiG.

Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten. Die Verwendung von Modellen mit festen Effekten bedarf einer Begründung.

#### 4.4.2 Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalysen sind insbesondere geplant für

- die Bewertung der Ergebnissicherheit anhand der biometrischen Qualität
- die in den Publikationen beschriebenen Per-Protokoll-Auswertungen (versus ITT-Auswertungen), sofern möglich

#### 4.4.3 Subgruppenanalysen

Explorative Subgruppenanalysen sind – soweit durchführbar – für die folgenden Merkmale vorgesehen:

- Geschlecht
- Alter (Heranwachsende (12-17 Jahre) bzw. Erwachsene ( $\geq 18$  Jahre); für das Kombinationspräparat aus Beclometason und Formoterol)
- Asthma-Schweregrad
- Raucherstatus
- Kortikosteroiddosis

Falls bei einer eventuell durchgeführten Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität beobachtet wird, kann eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale sinnvoll sein.

#### 4.5 Aktualisierung der Bewertungen aus A05-13

Die Bewertung aus A05-13 wird durch eine erneute Informationsbeschaffung und Darstellung der in A07-01 ggf. zusätzlich identifizierten Studien aktualisiert. Im Bericht erfolgt dabei die gemeinsame Darstellung und Beschreibung der bereits in A05-13 identifizierten Studien und der neu in A07-01 recherchierten Studien.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale. Abschlussbericht A05-13. Köln: IQWiG; 2007.
2. Fachinformation Symbicort<sup>®</sup> Turbohaler<sup>®</sup>, AstraZeneca GmbH, November 2003.
3. Fachinformation Viani<sup>®</sup> Diskus<sup>®</sup> und Viani<sup>®</sup> Dosieraerosol, GlaxoSmithKline GmbH und Co. KG, Januar 2005.
4. Fachinformation atmadisc<sup>®</sup> Diskus<sup>®</sup> und atmadisc<sup>®</sup> Dosieraerosol, Schwarz Pharma GmbH, Januar 2005.
5. Fachinformation Foster<sup>®</sup>, Asche Chiesi GmbH, August 2006.
6. Fachinformation Inuvair<sup>®</sup>, Janssen-Cilag GmbH, März 2007.
7. Fachinformation Symbicort<sup>®</sup> Turbohaler<sup>®</sup>, AstraZeneca GmbH, Dezember 2006.
8. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. Lancet 2001; 357 (9263): 1191-1194.