

## Kurzfassung

## Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 06.03.2007 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der ergänzenden Bewertung der fixen Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten beauftragt. Diese Beauftragung war eine Ergänzung zu Auftrag A05-13 und bezog sich auf die während der Bearbeitung von A05-13 erfolgte Neuzulassung bzw. Zulassungserweiterung.

## Fragestellung

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 waren daher:

### *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

### *Bud/Form SMART*

- 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 fand 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.

## Methoden

Die systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und CENTRAL durchgeführt (unbegrenzter Recherchezeitraum, letzte Recherche jeweils November 2007). Darüber hinaus wurden Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte), Studienregister und öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen durchsucht. Weiterhin wurden bei den Herstellern der in Deutschland zugelassenen Präparate Informationen zu veröffentlichten und unveröffentlichten Studien angefragt. Schließlich wurde im Juni/Juli 2008 im Rahmen eines Stellungnahmeverfahrens zu einer Vorversion des Berichts (Vorbericht) nach weiteren themenrelevanten Studien gefragt.

Eingeschlossen wurden randomisierte, kontrollierte Studien, die die inhalative fixe Kombination von Budesonid und Formoterol (Bud/Form bzw. Bud/Fom SMART), von Fluticason und Salmeterol (Flu/Salm) und von Beclometason und Formoterol (BDP/Form) mit den freien Kombinationen der jeweiligen Einzelsubstanzen bei Patienten mit Asthma bronchiale verglichen (Mindeststudiendauer 12 Wochen). Ebenfalls eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien, die die beiden Fixkombinationen im direkten Vergleich untersuchten.

Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Nach einer Bewertung der Studienqualität wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien nach Therapiezielen und Zielgrößen geordnet gegenübergestellt und beschrieben. Wenn möglich und sinnvoll wurden Meta-Analysen durchgeführt. Die vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG, der Vorbericht, wurde im Internet veröffentlicht und zur Stellungnahme freigegeben.

## Ergebnisse

Die Literaturrecherche ergab 16 Studien für die Bewertung der Fixkombinationen aus ICS und LABA (davon 2 mit Kindern). Fünf Studien verglichen die fixen und freien Kombinationen von Budesonid und Formoterol (1 mit Kindern), 4 die von Fluticason und Salmeterol (1 mit Kindern). Relevante Studien zum Vergleich von Beclometason und Formoterol in der fixen und freien Kombination wurden nicht identifiziert. Der direkte Vergleich der Fixkombinationen wurde in 7 Studien vorgenommen. Von den eingeschlossenen Studien wiesen 9 keine Mängel, 2 leichte Mängel und 5 grobe Mängel bezüglich der Studien- und Publikationsqualität auf.

In allen Studien zum Vergleich der fixen und freien Kombination von ICS und LABA wurden die Wirkstoffe über identische Inhalationssysteme verabreicht (Turbohaler<sup>®</sup> für Budesonid und Formoterol, Diskus<sup>®</sup> für Fluticason und Salmeterol). Studien, in denen verschiedene

Inhalationssysteme in den Vergleichsgruppen eingesetzt wurden, wurden nicht identifiziert. In den Studien zum Vergleich der Fixkombinationen untereinander wurde Budesonid/Formoterol im Turbohaler<sup>®</sup> und Fluticason/Salmeterol mit 2 Ausnahmen im Diskus<sup>®</sup> gegeben. In den Ausnahmefällen wurde Fluticason/Salmeterol im Dosieraerosol verabreicht. BDP/Formoterol wurde im Dosieraerosol eingesetzt. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, die in den eingeschlossenen Studien erhoben wurden.

Tabelle 1: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien

	Asthma-Symptomatik	Asthma-Exazerbationen	Krankenhausaufnahmen, ambulante Konsultationen	Unerwünschte Ereignisse	Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Aktivität	Therapiezufriedenheit
<b>Bud/Form versus Bud+Form</b>						
Jenkins 2006	•	•		•		
Pohunek 2006	•			•	•	
Zetterström 2001	•	•		•		
Rosenhall 2002	(•) <sup>a</sup>	•		•	•	
Rosenhall 2003a+b <sup>b</sup>	(•) <sup>a</sup>	•	•	•	•	
<b>Bud/Form SMART versus Bud+Form mit symptomangepasster Dosisadaptation</b>						
keine Studien						
<b>Flu/Salm versus Flu+Salm</b>						
Aubier 1999	•		•	•	•	•
Bateman 1998	•			•		
Chapman 1999	•			•		
van den Berg 2000	•			•		
<b>BDP/Form versus BDP+Form</b>						
keine Studien						
<b>Bud/Form versus Flu/Salm</b>						
Aalbers 2004	•	•		•		
SAM40040 2004/Dahl 2006	•	•	•	•		
SAM40048 2003	•			•		
Kuna 2007	•	•	•	•	•	
<b>Bud/Form SMART versus Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation</b>						
Vogelmeier 2005	(•) <sup>a</sup>	•	•	•	•	(•) <sup>c</sup>
<b>Bud/Form SMART versus BDP/Form mit symptomangepasster Dosisadaptation</b>						
keine Studie						
<b>BDP/Form versus Bud/Form</b>						
Papi 2007a	•	•		•		
<b>BDP/Form versus Flu/Salm</b>						
Papi 2007b	•	•		•		
a: keine direkte Erhebung der Asthma-Symptomatik, sondern Erhebung des Gebrauchs von Bedarfsmedikation bzw. des ACQ (Asthma Control Questionnaires); diese Daten wurden nur ergänzend beschrieben						
b: Bei den Publikationen Rosenhall 2003a+b handelt es sich um die sechsmonatige Fortführung der schwedischen Studienzentren der Studie von Rosenhall 2002						
c: Daten zur Patientenzufriedenheit wurden erhoben, aber nicht berichtet						

Daten, die eine Beurteilung des Therapieziels „Erhalt und Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit“ zulassen, wurden in den Studien nicht erhoben. Keine der eingeschlossenen Studien war hinsichtlich des Designs und der Studiendauer darauf ausgerichtet, den Effekt der untersuchten Präparate auf asthmabedingte Letalität oder Gesamtmortalität zu untersuchen. Für den Zusatznutzen der LABA/ICS-Fixkombinationen bezüglich dieser Parameter liegen deshalb keine Belege vor.

### **Budesonid/Formoterol versus Budesonid+Formoterol**

#### *Asthma-Symptomatik*

Eine direkte Erhebung der Asthma-Symptomatik für den Vergleich Bud/Form versus Bud+Form erfolgte für Jugendliche und Erwachsene in den Studien von Jenkins 2006 und Zetterström 2001 sowie für Kinder in der Studie von Pohunek 2006. In diesen Studien kam es in beiden Behandlungsgruppen zu einer Verbesserung der Asthma-Symptomatik. Bei Jenkins 2006 nahm der Anteil der symptomfreien Tage während der Behandlung mit Bud/Form bzw. Bud+Form im Vergleich zur Vormedikation um 31 % bzw. 32 % zu. Bei Zetterström 2001 stieg der Anteil symptomfreier Tage unter Bud/Form um 25 % und unter Bud+Form um 22 %, der Anteil der Nächte mit asthmabedingtem Erwachen sank um 8 % (Bud/Form) bzw. um 6 % (Bud+Form, jeweils im Vergleich zur Behandlung mit Vormedikation).

Die untersuchten Kinder bei Pohunek 2006 zeigten eine Verbesserung des Asthma-Symptom-Scores in beiden Gruppen. Die Veränderungen der Symptom-Scores für Tag und Nacht waren jeweils in den Behandlungsgruppen vergleichbar. Beide Gruppen wiesen unter Behandlung im Vergleich zum Studienbeginn weniger nächtliches Erwachen (7 % vs. 18 % Bud/Form bzw. 7 % vs. 17 % Bud+Form) und einen höheren Anteil symptomfreier Tage (53 % vs. 20 % Bud/Form bzw. 51 % vs. 18 % Bud+Form) auf.

Damit zeigte sich bezüglich der Asthma-Symptomatik kein Vorteil einer der beiden Therapieoptionen. Ein Zusatznutzen der fixen im Vergleich zur freien Kombination von Budesonid und Formoterol ist bezüglich der Zielgröße Asthma-Symptomatik nicht belegt. Die Studien zeigen vielmehr ähnliche Ergebnisse bezüglich der Asthma-Symptomatik unter der fixen und der freien Kombination.

#### *Asthma-Exazerbationen*

Bei Jenkins 2006 berichtete ein größerer Teil der Patienten unter der freien Kombination von Budesonid und Formoterol (51 %) eine leichte Exazerbation als unter der Fixkombination (45 %). Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. Bei Zetterström 2001 war der Anteil von Patienten mit leichten Exazerbationen in beiden Gruppen gleich (etwa 40 %).

Der Anteil von Patienten mit schweren Exazerbationen war bei Zetterström 2001 unter Bud+Form geringfügig höher (9,6 %) als unter Bud/Form (6,5 %), der Unterschied erreichte

keine statistische Signifikanz. Bei Rosenhall 2002 war der Anteil von Patienten mit schweren Exazerbationen in den Behandlungsgruppen vergleichbar (Bud/Form: 15 %; Bud+Form: 14 %).

Aus den Studien ergab sich damit kein Beleg für unterschiedliche Exazerbationsraten unter Behandlung mit fixer oder freier Kombination von Formoterol und Budesonid.

#### *Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen*

In der Studie von Rosenhall 2003a+b zeigte sich in der Gruppe der mit der freien Medikamentenkombination behandelten Patienten ein höherer mittlerer Wert von Besuchen der Notaufnahme (0,34 Besuche/Patient/12 Monate) und Arztbesuchen (0,42 Besuche/Patient/12 Monate) als in der Gruppe, die die fixe Kombination erhalten hatte (0,10 bzw. 0,27 Besuche/Patient/12 Monate). Die Raten, die als mittlere Anzahl von Anlässen pro Person in 12 Monaten ausgedrückt wurden, lagen allerdings in beiden Gruppen sehr niedrig (<1 Anlass pro Person pro 12 Monate). Statistische Signifikanztests wurden nicht durchgeführt. Die Relevanz der beobachteten Unterschiede ist unklar. Die Ergebnisse können nicht als Beleg für einen Unterschied zwischen der fixen und der freien Kombination aus Budesonid und Formoterol gewertet werden.

#### *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

In den 5 betrachteten Studien gab es keine Unterschiede hinsichtlich unerwünschter Ereignisse zwischen den Darreichungsformen Bud/Form und Bud+Form. Es ergab sich damit kein Hinweis auf Unterschiede im Schadenspotenzial.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Insgesamt wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität in 3 Studien (Pohunek 2006, Rosenhall 2002 und Rosenhall 2003a+b) erhoben. Die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Verlauf der Studie wurde nur für die Studien von Pohunek 2006 und Rosenhall 2002 beschrieben. In diesen beiden Studien wurde jeweils ein Anstieg der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Gesamtscore) in beiden Behandlungsgruppen um etwa 0,5 Punkte ermittelt. Auch die Verbesserungen der Scores der Einzeldomänen des Fragebogens bei Rosenhall 2002 waren in beiden Gruppen vergleichbar. Für Rosenhall 2003a+b gab es lediglich die Aussage, dass bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auftraten. Ein Unterschied in der Lebensqualität der Patienten und damit ein Zusatznutzen für die Patienten, die mit Bud/Form oder Bud+Form behandelt wurden, kann deshalb aus den Studien nicht abgeleitet werden.

## **Fluticason/Salmeterol versus Fluticason+Salmeterol**

### *Asthma-Symptomatik*

Innerhalb des Vergleichs von Flu/Salm und Flu+Salm stieg der Anteil von Patienten mit symptomfreien Tagen bzw. Nächten in allen Studien sowohl unter Flu/Salm als auch unter Flu+Salm an (Patienten mit 100 % symptomfreien Tagen: Studienbeginn 0 bis 5 %, Studienende: 10 bis 20 %; Patienten mit 100 % symptomfreien Nächten: Studienbeginn 10 bis 15 %, Studienende: 25 bis 35%). Generell waren die Ergebnisse der beiden Darreichungsformen vergleichbar. Ein in der Studie von Chapman 1999 beobachteter numerischer, statistisch nicht signifikanter Vorteil der fixen gegenüber der freien Kombination bezüglich symptomfreier Nächte (33 % der Patienten versus 26 %) zeigte sich in den anderen Studien nicht. Auch in der Studie mit Kindern (van den Berg 2000) waren die Ergebnisse unter Flu/Salm und Flu+Salm vergleichbar.

Zusammenfassend ergaben die Studien keinen Beleg für einen Vorteil einer der Applikationsformen bezüglich der Reduktion der Asthma-Symptomatik. Ein Zusatznutzen der fixen im Vergleich zur freien Kombination von Fluticason und Salmeterol ist damit nicht belegt. Die Ergebnisse weisen vielmehr darauf hin, dass die Asthma-Symptomatik unter der fixen und der freien Kombination von Fluticason und Salmeterol in ähnlichem Maß abnimmt.

### *Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen*

In der Studie von Aubier 1999 benötigte die Mehrzahl der Patienten außerhalb der Studienvsiten keine medizinische Betreuung wegen des Asthmas (Flu/Salm: 66 % der Patienten; Flu+Salm 68 %). Der Anteil von Patienten, die zusätzlich medizinisch betreut wurden, unterschied sich unter Behandlung mit der fixen oder freien Kombination nicht. Auch die Zahl der ambulanten Kontakte sowie die Zahl der Patienten, die in ein Krankenhaus aufgenommen werden mussten (Flu/Salm: 4 Patienten; Flu+Salm: 6 Patienten), war zwischen den Gruppen vergleichbar.

Für den Endpunkt Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen ergaben die Daten keinen Beleg für einen Zusatznutzen der Flu/Salm-Fixkombination im Vergleich zur freien Kombination der Wirkstoffe.

### *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

In keiner der Studien wurden klinisch relevante oder statistisch signifikante Unterschiede bezüglich Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse sichtbar. Es gab deshalb keinen Hinweis auf Unterschiede im Schadenpotenzial.

### *Aktivitäten des täglichen Lebens*

Etwas 25 % der Patienten in beiden Behandlungsgruppen der Studie von Aubier 1999 mussten ihre Arbeit oder sonstige Aktivitäten wegen Asthma-Symptomen unterbrechen. Für den größten Teil der beeinträchtigten Patienten lag diese Unterbrechung täglicher Aktivitäten unter einer Stunde. Mehr als die Hälfte der Patienten musste ihre Arbeit oder sonstigen Hauptaktivitäten unter dem Einfluss von Asthma-Symptomen durchführen. Bei immerhin etwa 20 % der Patienten dauerte diese Beeinträchtigung 4 Stunden oder mehr an.

Die Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens durch Asthma-Symptome war unter Flu/Salm und Flu+Salm vergleichbar, d. h., es gab bezüglich dieser Beeinträchtigung keinen Vorteil für die fixe oder die freie Kombination von Fluticason und Salmeterol. Ein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Therapieoptionen liegt damit nicht vor.

### *Therapiezufriedenheit*

Ein großer Teil der Patienten war vor Beginn der Studie (Aubier 1999) mit der Vormedikation zufrieden oder sehr zufrieden (74 % bzw. 64 % der Patienten, die später in die Flu/Salm- bzw. Flu+Salm-Gruppen randomisiert wurden). Am Ende der Studie hatte sich der Anteil der Patienten, der zufrieden oder sehr zufrieden mit der Medikation war, auf 81 % (Flu/Salm) bzw. 79 % (Flu+Salm) erhöht. Die Zufriedenheit am Studienende war damit zwischen den Gruppen vergleichbar.

In dieser doppelblinden, double-dummy Studie war ein möglicher Vorteil der Fixkombination bezüglich der Verwendung eines Inhalers im Vergleich zu 2 Inhalern bei der freien Kombination für die Patienten nicht erfahrbar. Die Zufriedenheit der Patienten bezog sich damit auf den Therapieeffekt und nicht auf die Handhabung der Medikation. Der Einfluss der Unterschiede in der Handhabung der Medikation konnte in dieser Studie nicht untersucht werden.

Aus den Daten liegt damit kein Beleg für einen Zusatznutzen der fixen oder der freien Kombination von Fluticason und Salmeterol vor.

## **Budesonid/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol**

### *Asthma-Symptomatik*

Innerhalb des Vergleichs Bud/Form versus Flu/Salm reduzierte sich die Asthma-Symptomatik in allen Studien sowohl in der Bud/Form- als auch in der Flu/Salm-Gruppe. Die Asthma-Symptom-Scores am Studienende waren vergleichbar zwischen den Gruppen. In der Studie SAM40040 2004/Dahl 2006 lag der Anteil von Patienten mit mehr als 75 % symptomfreien Tagen während der Gesamtlaufzeit der Studie in beiden Gruppen bei 40 %. Bei jeweils 58 % der Patienten waren mehr als 75 % der Nächte in der Studie symptomfrei. In der Studie SAM40048 2003 nahm der Anteil symptomfreier Tage in beiden Behandlungsgruppen in

vergleichbarem Ausmaß zu (Bud/Form 22 %; Flu/Salm 27 %). Bei Kuna 2007 erreichten ebenfalls beide Gruppen eine vergleichbare Zunahme symptomfreier Tage (von jeweils 9 % vor Studienbeginn auf 45 % bzw. 46 % während der Studie unter Bud/Form bzw. Flu/Salm). Nächtliches Erwachen wurde bei Kuna 2007 unter Bud/Form von 33 % der Nächte auf 15 % reduziert, unter Flu/Salm von 32 % auf 14 %.

Bezüglich des Effekts auf die Asthma-Symptomatik zeigten die Studien damit keinen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Unterschied zwischen den fixen Kombinationen von Budesonid/Formoterol und Fluticason/Salmeterol. Ein Zusatznutzen einer der beiden Therapieoptionen ist damit nicht belegt.

#### *Asthma-Exazerbationen*

In der Studie von Aalbers 2004 war die mittlere Exazerbationsrate mit 0,036/Monat unter Bud/Form und 0,041/Monat unter Flu/Salm vergleichbar.

Auch in der Studie SAM40040 2004/Dahl 2006 zeigte sich bezüglich der mittleren Exazerbationsrate (Bud/Form: 2,79/24 Wochen; Flu/Salm: 2,69/24 Wochen), der Zahl der Exazerbationen pro Patient, des Schweregrads der Exazerbationen sowie der Zeit bis zur ersten Exazerbation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Fixkombinationen. Allerdings traten in der Berechnung der jährlichen adjustierten Exazerbationsrate für mittelschwere und schwere Exazerbationen gegen Ende der Studie statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Flu/Salm Kombination auf.

In der Studie von Kuna 2007 war die Anzahl der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (11 % Bud/Form versus 12 % Flu/Salm). Ebenso vergleichbar waren die Anzahl der Patienten mit leichter Exazerbation (63 % Bud/Form versus 59 % Flu/Salm), und der Anteil der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung bzw. Notaufnahmebehandlung (5 % Bud/Form versus 6 % Flu/Salm). Ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zugunsten von Bud/Form zeigte sich bei der Betrachtung der Rate der Hospitalisierungen bzw. Notaufnahmen/100 Patienten/6 Monate. Die Rate in der Flu/Salm-Gruppe lag mit 8 statistisch signifikant höher als in der Bud/Form-Gruppe mit 5.

In der Meta-Analyse zeigten die Studien SAM40040/Dahl 2006 und Kuna 2007 für die Anzahl der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation (Odds Ratio 1,03; 95 %-KI [0,79; 1,35]) und die Rate schwerer Exazerbationen pro Zeiteinheit (kein gemeinsamer Schätzer wegen hoher Heterogenität) bei mittlerer bis hoher Heterogenität keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Fixkombinationen. Für die beiden oben genannten Parameter waren die Ergebnisse der Einzelstudien gegenläufig. Auch für die Exazerbationen, die zum Besuch einer Notaufnahme oder zu einer Krankenhauseinweisung führten, zeigte sich in der metaanalytischen Betrachtung kein statistisch signifikanter Unterschied (Odds Ratio 0,87; 95 %-KI [0,47; 1,60]).



Zusammenfassend ergab sich ein singulärer statistisch signifikanter positiver Effekt der Bud/Form-Fixkombination im Vergleich zu Flu/Salm bezüglich der Rate der Hospitalisierungen oder Notaufnahmen pro Patient und Zeit. Für die Gesamtrate der “schweren“ Exazerbationen wurde in der Studie SAM 40040/Dahl 2006 ein gegenläufiger Trend zugunsten der Flu/Salm-Fixkombination beobachtet. Meta-Analysen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Fixkombinationen. Insgesamt kann damit aus den Ergebnissen kein Beleg für einen Vorteil einer der beiden Fixkombinationen abgeleitet werden. Bezüglich weniger schwerer Exazerbationen gibt es ebenfalls keinen Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Fixkombinationen.

### *Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen*

Daten zur Inanspruchnahme ambulanter und stationärer Versorgungsleistungen wurden in den Studien SAM40040 2004/Dahl 2006 und Kuna 2007 erhoben. Bei den ambulanten Kontakten (einschließlich des Besuchs der Notaufnahme) waren sowohl die Zahl der betroffenen Patienten, die absolute Zahl der Kontakte als auch die Häufigkeiten (Mittelwert/Patient/6 Monate) zwischen den beiden Fixkombinationen vergleichbar. Bei stationären Kontakten waren die absoluten Risiken unter der Fixkombination von Fluticason und Salmeterol numerisch höher als unter der Fixkombination von Budesonid und Formoterol (Krankenhauseinweisung: 0,1 % vs. 0,7 %; Intensivstation: 0 % vs. 0,3 %; Allgemeine Station: 0,1 % vs. 0,6 %), insgesamt waren die beobachteten Fallzahlen aber sehr gering und die Gruppenunterschiede nicht statistisch signifikant. Die Daten von Kuna 2007 zeigten ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in Hinblick auf Ambulanztransport (0,007 Bud/Form versus 0,011 Flu/Salm), Krankenhaustage (0,101 Bud/Form versus 0,154 Flu/Salm), Besuch der Notaufnahme (0,061 Bud/Form versus 0,089 Flu/Salm), Arztbesuche (Spezialist: 0,195 Bud/Form versus 0,204 Flu/Salm; Hausarzt: 0,178 Bud/Form versus 0,135 Flu/Salm), Hausbesuche (0,013 Bud/Form versus 0,008 Flu/Salm) und Tage mit oraler Steroidmedikation (1,06 Bud/Form versus 1,12 Flu/Salm).

Zusammenfassend ließen sich mit diesen Studien keine Unterschiede bezüglich Krankenhausaufnahmen und ambulanten Konsultationen zwischen den beiden Fixkombinationen nachweisen. Ein Zusatznutzen eines der Präparate wurde damit nicht belegt.

### *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

Bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse sowie der Rate der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse gab es keine auffälligen Unterschiede zwischen den beiden Fixkombinationen. Die Rate der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war bei Aalbers 2004 mit 5 % (11 Patienten) in der Bud/Form-Gruppe höher als in der Flu/Salm-Gruppe mit 2 % (5 Patienten). In der Studie SAM40040 2004/Dahl 2006 war die absolute Zahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unter Flu/Salm höher als unter Bud/Form (29 Ereignisse bei 20 [3 %] Patienten vs. 13 Ereignisse bei 12 [2 %] Patienten). Bei

Kuna 2007 waren die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse in der Bud/Form-Gruppe etwas höher als in Flu/Salm-Gruppe (40 % Bud/Form und 38 % Flu/Salm, 4 % Bud/Form und 3 % Flu/Salm, 1,2 % Bud/Form und 0,9 % Flu/Salm). Statistisch signifikante Unterschiede traten nicht auf. Zusammenfassend ergaben sich keine Hinweise auf Unterschiede im Schadenpotenzial der beiden betrachteten Fixkombinationen Bud/Form und Flu/Salm.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Innerhalb des Vergleichs Bud/Form versus Flu/Salm erhob nur die Studie von Kuna 2007 Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Scores des Lebensqualitätsfragebogens AQLQ stiegen in beiden Gruppen im Mittel um etwa 0,8 Punkte an. Die Studie zeigte keinen Vorteil bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für eine der untersuchten Fixkombinationen.

### **Budesonid/Formoterol SMART versus Fluticason/Salmeterol mit symptomangepasster Dosisadaptation**

#### *Asthma-Symptomatik*

In der Studie, die in den Vergleich von Bud/Form SMART und Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation einging (Vogelmeier 2005), wurde die Asthma-Symptomatik nicht indirekt erhoben. Ein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Fixkombinationen bezüglich der Asthma-Symptomatik liegt deshalb nicht vor.

#### *Asthma-Exazerbationen*

Bei der Betrachtung schwerer Exazerbationen (mit Hospitalisierung oder Notaufnahmehandlung und / oder einer Behandlung mit oralen Steroiden an mehr als 3 Tagen) zeigten Patienten, die mit der Kombination aus Bud/Form SMART behandelt wurden, statistisch signifikant weniger schwere Exazerbationen als die Flu/Salm-Behandlungsgruppe (0,19 versus 0,23 Ereignisse pro Patient und Jahr; 12 % versus 16 % Patienten mit Exazerbationen) Schwere Exazerbationen, die zur Notaufnahme bzw. Krankenhauseinweisung führten, kamen in vergleichbarer Größenordnung in den Behandlungsgruppen vor (Bud/Form SMART 0,04, Flu/Salm 0,05 Krankenhauseinweisungen/Notaufnahmebehandlung pro Patient und Jahr; 3 % bzw. 4 % Patienten mit Exazerbationen mit Krankenhauseinweisung/Notaufnahmebehandlung).

Zusammenfassend zeigte sich in der Studie von Vogelmeier 2005 bezüglich des Auftretens schwerer Exazerbationen (mit Hospitalisierung oder Notaufnahmebehandlung und / oder einer Behandlung mit oralen Steroiden an mehr als 3 Tagen) ein positiver Effekt von Bud/Form SMART im Vergleich zu Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation. Dieses

Ergebnis stellt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Bud/Form SMART dar. Dieser Hinweis steht jedoch unter einem Vorbehalt, da unklar ist, ob alle durchgeführten Studien für die Nutzenbewertung zur Verfügung standen und unpublizierte Daten das Ergebnis der Bewertung potenziell infrage stellen können (siehe Kapitel 5.1.4 und 6.2).

#### *Krankenhausaufnahmen und ambulante Konsultationen*

Die Personen der Bud/Form-SMART-Gruppe nahmen weniger außerärztliche Gesundheitsdienstleistungen (0,05 Bud/Form SMART vs. 0,10 Flu/Salm) und Hausbesuche durch nichtärztliche Gesundheitsdienstleister (0,00 Bud/Form SMART vs. 0,01 Flu/Salm) in Anspruch als die Personen in der Flu/Salm-Gruppe. Bei den Angaben handelte es sich um die Angaben zur Anzahl/Patient/Jahr. Weitere Angaben zu unplanmäßigen Arztbesuchen, Besuchen der Notaufnahme, Krankhaustagen oder Tagen mit oraler Steroidmedikation waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Weil in der Studienpublikation die verwendete statistische Methodik für den Gruppenvergleich nicht eindeutig beschrieben wurde, blieb unklar, ob die Gruppenunterschiede statistisch signifikant waren. Aus den vorliegenden Informationen kann deshalb kein Hinweis für einen Zusatznutzen einer der betrachteten Therapieoptionen abgeleitet werden.

#### *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

Die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war in der Studie von Vogelmeier 2005 in beiden Gruppen vergleichbar (8 % in beiden Behandlungsgruppen). Die Studie wurde von 1 % (Bud/Form SMART) bzw. 2 % (Flu/Salm) der Patienten aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen. Aus diesen Daten ergab sich damit kein Hinweis auf Unterschiede im Schadenpotenzial zwischen Bud/Form SMART und Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

In der Studie von Vogelmeier 2005 kam es in beiden Behandlungsgruppen zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem AQLQ (Mittelwertänderungen zum Ausgangswert 0,60 Bud/Form SMART vs. 0,57 Flu/Salm). Statistisch signifikante Gruppenunterschiede traten nicht auf. Aus der Studie gab es damit keinen Beleg für einen Zusatznutzen eines der untersuchten Therapieschemata bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

#### *Patientenzufriedenheit mit der Asthmamedikation*

Die Patientenzufriedenheit mit der Asthmamedikation wurde in der Studie von Vogelmeier 2005 erhoben, aber nicht berichtet. Der Studienregisterbericht enthielt lediglich eine generelle Aussage zum Gruppenunterschied, Daten zu den Fragebögen für den Gruppenvergleich standen nicht zur Verfügung. Laut Registerbericht zeigten sich „keine klinisch relevanten und

statistisch signifikanten Unterschiede“ zwischen Bud/Form SMART und der Flu/Salm mit symptomangepasster Dosisadaptation. Es gibt damit keinen Beleg für einen durch eine erhöhte Patientenzufriedenheit begründeten Zusatznutzen einer der Kombinationstherapien.

### **Beclometason/Formoterol versus Budesonid/Formoterol**

#### *Asthma-Symptomatik*

Innerhalb des Vergleichs von BDP/Form versus Bud/Form untersuchte Papi 2007a den Symptom-Score getrennt für Tag und Nacht sowie die symptomfreien Tage. Die Asthma-Symptomatik nahm unter beiden Fixkombinationen in vergleichbarem Maß ab. Der Anteil symptomfreier Tage erhöhte sich unter BDP/Form von 3 % vor Studienbeginn auf 42 % am Ende der Studie, unter Bud/Form von 4 % auf 38 %. Vorteile der einen Kombination gegenüber der anderen konnten nicht beobachtet werden. Ein Zusatznutzen von BDP/Form bzw. Bud/Form ist damit nicht belegt.

#### *Asthma-Exazerbationen*

In der Studie von Papi 2007a wurden keine schweren Exazerbationen, die eine Krankenhauseinweisung notwendig gemacht hätten, dokumentiert. Die Anzahl der Patienten mit mittelschweren Exazerbationen war gleich groß (jeweils 2 Patienten unter BDP/Form und Bud/Form). Die Studie von Papi 2007a ergab bezüglich der Asthma-Exazerbationen keinen Vorteil für eine der untersuchten Fixkombinationen. Ein Zusatznutzen für BDP/Form oder Bud/Form konnte deshalb mit dieser Studie nicht belegt werden.

#### *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse lag in der BDP/Form-Gruppe bei 37 % und in der Bud/Form-Gruppe bei 39 %. Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Unter Bud/Form wurde ein Studienabbrecher wegen unerwünschter Ereignisse dokumentiert. Die Studie von Papi 2007a zeigte damit keinen Unterschied im Schadenpotenzial von BDP/Form und Bud/Form.

### **Beclometason/Formoterol versus Fluticason/Salmeterol**

#### *Asthma-Symptomatik*

Innerhalb des Vergleichs von BDP/Form versus Flu/Salm wurde in einer Studie von Papi 2007b der Asthma-Symptom-Score ebenfalls für Tag und Nacht getrennt untersucht. Weiterhin wurden Angaben zu symptomfreien Tagen gemacht. Die Ergebnisse der BDP/Form-Gruppe und Flu/Salm-Gruppe waren für die untersuchten Parameter vergleichbar, am Studienende wurden 56 % symptomfreie Tage in der BDP/Form-Gruppe und 54 % in der Flu/Salm-Gruppe beobachtet. In Bezug auf die Asthma-Symptomatik zeigte sich keine Überlegenheit einer der beiden Kombinationen. Die Studie von Papi 2007b erbrachte damit

keinen Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Fixkombinationen bezüglich der Verminderung der Asthma-Symptomatik.

#### *Asthma-Exazerbationen*

In der Studie von Papi 2007 b ereigneten sich bei insgesamt 8 Personen (2 BDP/Form versus 6 Flu/Salm) mittelschwere Exazerbationen. Schwere Exazerbationen, die zu einer Krankenhauseinweisung geführt hätten, wurden nicht beobachtet. Statistisch signifikante Gruppenunterschiede traten nicht auf. Die Studie von Papi 2007b erbrachte damit keinen Beleg für einen Zusatznutzen von BDP/Form oder Flu/Salm bezüglich des Auftretens von Asthma-Exazerbationen.

#### *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse lag bei 18 % in der BDP/Form-Gruppe und bei 14 % in der Flu/Salm-Gruppe. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten nicht auf. Die Studie von Papi 2007b ergab keinen Hinweis auf einen Unterschied im Schadenpotenzial zwischen BDP/Form und Flu/Salm.

### **Fazit**

#### *Jugendliche und/oder Erwachsene*

Bei Jugendlichen und Erwachsenen liegen keine Belege für einen Zusatznutzen einer fixen inhalativen Kombination von Budesonid und Formoterol, Fluticason und Salmeterol oder Beclometason und Formoterol gegenüber der freien inhalativen Kombination der jeweiligen Substanzen hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele vor. Das Gleiche gilt für einen Zusatznutzen einer freien inhalativen Kombination im Vergleich zu einer fixen inhalativen Kombination der jeweiligen Substanzen. Für Budesonid/Formoterol und Fluticason/Salmeterol liefern die Studien bei Verwendung gleicher Inhalationssysteme (Bud/Form: Turbohaler<sup>®</sup>, Flu/Salm: Diskus<sup>®</sup>) vielmehr in der Gesamtschau ähnliche Ergebnisse bei Anwendung der freien und der fixen Kombination. Relevante Studien zum Vergleich der fixen und der freien inhalativen Kombination von Beclometason und Formoterol wurden nicht identifiziert.

Bei Jugendlichen und Erwachsenen gibt es keinen Beleg für einen Unterschied im Nutzen oder Schaden zwischen der fixen inhalativen Kombination aus Budesonid und Formoterol (feste Dosierung, als Turbohaler<sup>®</sup>) und der fixen inhalativen Kombination aus Fluticason und Salmeterol (feste Dosierung, als Diskus<sup>®</sup> bzw. als Evohaler<sup>®</sup>).

Für Erwachsene gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der fixen inhalativen Kombination aus Budesonid und Formoterol in der Erhaltungs- und Bedarfstherapie (Bud/Form SMART, als Turbohaler<sup>®</sup>) im Vergleich zur symptomangepassten Behandlung mit

der fixen inhalativen Kombination aus Salmeterol und Fluticason (als Diskus<sup>®</sup>) bezüglich schwerer Exazerbationen. Dieser Hinweis steht jedoch unter einem Vorbehalt, da unklar ist, ob alle durchgeführten Studien für die Nutzenbewertung zur Verfügung standen, und unpublizierte Daten das Ergebnis der Bewertung potenziell infrage stellen können (siehe Kapitel 6.2). Bezüglich weiterer patientenrelevanter Endpunkte (Asthma-Symptomatik, Krankenhausaufnahmen, unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität) zeigten die beiden Fixkombinationen in dieser Therapieform keine unterschiedlichen Effekte.

Bei Erwachsenen gibt es keinen Beleg für einen Unterschied im Nutzen der fixen inhalativen Kombination aus Beclometason und Formoterol (als MDI) und der fixen inhalativen Kombination aus Budesonid und Formoterol (als DPI).

Bei Erwachsenen gibt es keinen Beleg für einen Unterschied im Nutzen der fixen inhalativen Kombination aus Beclometason und Formoterol (als MDI) und der fixen inhalativen Kombination aus Fluticason und Salmeterol (als MDI).

### *Kinder*

Daten für Kinder gibt es für die Vergleiche der fixen und freien Kombination von Fluticason und Salmeterol bzw. von Budesonid und Formoterol. Aus diesen Studien gibt es keinen Beleg für einen Unterschied zwischen der jeweiligen fixen und freien Kombination. Bei Verwendung gleicher Inhalationssysteme (Fluticason/Salmeterol: Diskus<sup>®</sup>; Budesonid/Formoterol: Turbohaler<sup>®</sup>) liefern die Studien vielmehr in der Gesamtschau ähnliche Ergebnisse bei Anwendung der freien und der fixen Kombination.