

IQWiG-Berichte – Nr. 205

Indacaterol/Glycopyrronium – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A13-40
Version: 1.0
Stand: 12.02.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Indacaterol/Glycopyrronium – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

06.11.2013

Interne Auftragsnummer:

A13-40

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Thomas O. F. Wagner, Universitätsklinikum Frankfurt am Main

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Daniel Fleer
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser
- Michaela Florina Kerekes
- Corinna Kiefer
- Ulrike Lampert
- Stefan K. Lhachimi
- Sarah Mostardt
- Katrin Nink
- Min Zhou

Schlagwörter: Indacaterol, Glycopyrrolat, Lungenkrankheiten – Chronisch Obstruktive, Nutzenbewertung

Keywords: Indacaterol, Glycopyrrolate, Pulmonary Disease – Chronic Obstructive, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Eingeschlossene Studien	9
2.3.2 Studiencharakteristika	10
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	16
2.4.1 Relevante Endpunkte.....	16
2.4.2 Datenverfügbarkeit und Verzerrungspotenzial.....	16
2.4.3 Ergebnisse	18
2.4.4 Subgruppenanalysen.....	22
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	22
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	23
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	25
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	26
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	27
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	28
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	28
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	28
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	28
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	30
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	32
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	32
2.7.2.3.2 Studienpool	33
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	35

2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	35
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	35
2.7.2.4.3	Ergebnisse	36
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	39
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	39
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	39
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	39
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	39
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	40
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	40
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	40
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	41
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	41
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	41
3	Kosten der Therapie	42
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	42
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	42
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	42
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	42
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	43
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	44
3.2.1	Behandlungsdauer	44
3.2.2	Verbrauch	44
3.2.3	Kosten.....	44
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	45
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	45
3.2.6	Versorgungsanteile	45
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	45

4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	46
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	46
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	46
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	46
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	47
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	47
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	47
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	47
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	49
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	51
6	Literatur	53
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	56

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Indacaterol/Glycopyrronium: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
Tabelle 3: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol	9
Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol	11
Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol	12
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen: Anzahl moderater / schwerer Exazerbationen im Vorjahr nach ICS-Gebrauch und COPD-Schweregrad – RCT, direkter Vergleich: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol	13
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol	15
Tabelle 9: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol	17
Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene für die relevante Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol	17
Tabelle 11: Ergebnisse (dichotome Endpunkte), relevante Teilpopulation, RCT, direkter Vergleich: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol	19
Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol (Patienten mit COPD der Stufe II oder der Stufe III mit höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr)	24
Tabelle 13: Patienten mit COPD der Stufe II: positive und negative Effekte aus der Bewertung von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zu Tiotropium + Formoterol	25
Tabelle 14: Patienten mit COPD der Stufe III mit höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr: positive und negative Effekte aus der Bewertung von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zu Tiotropium + Formoterol	26
Tabelle 15: Indacaterol/Glycopyrronium: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	27
Tabelle 16: Indacaterol/Glycopyrronium: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	47
Tabelle 17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	48
Tabelle 18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	50

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BDI	Baseline Dyspnea Index
BMI	Body Mass Index
CAT	COPD Assessment Test
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
DMP	Disease-Management-Programm
FEV ₁	forced expiratory volume in 1 second (forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde, Einsekundenkapazität)
FVC	forced vital capacity (forcierte Vitalkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ICS	inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide)
KI	Konfidenzintervall
KI _o	obere Grenze des Konfidenzintervalls
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ-C	St. George's Respiratory Questionnaire for COPD patients
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TDI	Transition Dyspnea Index
UE	unerwünschte Ereignisse

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Indacaterol/Glycopyrronium gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 06.11.2013 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur

frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Indacaterol/Glycopyrronium gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 06.11.2013 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) zur Symptomlinderung in der bronchialerweiternden Erhaltungstherapie.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Die Behandlung der stabilen COPD der Schweregrade mittelgradig (Stufe II), schwer (Stufe III) und sehr schwer (Stufe IV) erfolgt entsprechend den Empfehlungen der letztgültigen Version der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD². Für die medikamentöse Dauertherapie ab Stufe II werden langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder Tiotropium empfohlen.
- Bei COPD Stufe III/IV mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr sollten zusätzlich inhalative Corticosteroide (ICS) eingesetzt werden.

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und hat aus den genannten Optionen Formoterol in Kombination mit Tiotropium als zweckmäßige Vergleichstherapie ausgewählt. Er ließ aber beim Einschluss von Studien die oben genannten Bedingungen für den ICS-Einsatz unberücksichtigt.

Abweichend hiervon wurden in der vorliegen Nutzenbewertung die vom G-BA festgelegten Kriterien zur ICS-Behandlung herangezogen. Die Bewertung erfolgte für Patienten der COPD-Stufen II bis IV bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. In die Bewertung gingen ausschließlich direkt vergleichende, randomisierte kontrollierte Studien (RCT) einer Mindestdauer von 6 Monaten ein.

Ergebnisse

Studienpool

Zum direkten Vergleich von Indacaterol/Glycopyrronium mit Tiotropium plus Formoterol stand eine Studie (QUANTIFY – QVA149ADE01) zur Verfügung. Dabei handelte es sich um eine randomisierte kontrollierte 6-Monatsstudie, die in Deutschland außerhalb des

² Die Gültigkeit der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD ist abgelaufen. Sie befindet sich in Überarbeitung.

Zulassungsverfahrens durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden 934 Patienten mit COPD der Stufen II und III. Eine bei den Patienten bereits bestehende ICS-Therapie wurde in der Studie beibehalten. Bei den Studienteilnehmern mit ICS-Therapie entsprach diese bis auf wenige Ausnahmen nicht den durch die zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegebenen Bedingungen. Daher wurden diese Patienten, die 41 % der Studienteilnehmer darstellen, von der Bewertung ausgeschlossen. Somit lagen für Patienten, die die G-BA-Vorgaben für eine ICS-Therapie erfüllen (mindestens COPD-Stufe III und mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr) sowie Patienten der Stufe IV keine relevanten Daten vor. Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene wie auch für alle eingeschlossenen Endpunkte als niedrig eingestuft.

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Studie QUANTIFY kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ist ein Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diesen Endpunkt nicht belegt.

Morbidität

Transition Dyspnea Index

Beim Endpunkt Transition Dyspnea Index (TDI) handelt es sich um einen Fragebogen zur direkten Messung der Änderung der Dyspnoe gegenüber dem Zustand bei Studienbeginn. Für diesen Endpunkt zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Studie QUANTIFY (ohne ICS-Behandlung) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Indacaterol/Glycopyrronium. Hinsichtlich des Schweregrads zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion. Während sich bei den Patienten in COPD-Stufe III ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Indacaterol/Glycopyrronium zeigt, ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Patienten der COPD-Stufe II nicht statistisch signifikant. Da dieses Ergebnis nur auf einer Studie basiert, ergibt sich daraus ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für Patienten der COPD-Stufe III mit höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr und ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Patienten der COPD-Stufe II jeweils von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

COPD Assessment Test

Beim Endpunkt COPD Assessment Test (CAT) handelt es sich um einen Fragebogen zur Messung von COPD-Symptomen und der damit verbundenen Alltagsbeeinträchtigung. Für diesen Endpunkt zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Studie QUANTIFY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, der jedoch nur eine geringfügige Effektstärke zeigt. Insgesamt ergibt sich aus diesem Ergebnis kein Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diesen Endpunkt.

Moderate und schwere Exazerbationen

Für die Endpunkte moderate Exazerbationen und schwere Exazerbationen zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Studie QUANTIFY jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich des Schweregrads zeigte sich in beiden Fällen ein Hinweis auf eine Interaktion. Bei moderaten Exazerbationen zeigt sich für Patienten in COPD-Stufe III ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Indacaterol/Glycopyrronium, der jedoch nur eine geringfügige Effektstärke zeigt. Der entsprechende Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Patienten der COPD-Stufe II ist hingegen nicht statistisch signifikant. Bei schweren Exazerbationen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in beiden Schweregradsubgruppen nicht statistisch signifikant. Insgesamt ist ein Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die beiden Endpunkte moderate und schwere Exazerbationen nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels des St. George's Respiratory Questionnaire for COPD patients (SGRQ-C), zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ist ein Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diesen Endpunkt nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte Gesamtrate SUE und Abbruch wegen UE zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Studie QUANTIFY jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für spezifische UE oder SUE lagen keine Daten zur relevanten Teilpopulation vor. Insgesamt ist ein geringerer/größerer Schaden von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Daten zu Nebenwirkungen nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Die Datenlage ergab für Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zu Tiotropium plus Formoterol einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Patienten der COPD-Stufe II und einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für Patienten der COPD-Stufe III mit höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr hinsichtlich des Endpunktes TDI. Ausgehend von der Effektgröße ergibt sich folgende Bewertung:

- Für Patienten der COPD-Stufe II gibt es einen Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium plus Formoterol.
- Für Patienten der COPD-Stufe III mit höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr gibt es einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium plus Formoterol.

Tabelle 2 fasst die Ergebnisse der Bewertung des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zusammen.

Tabelle 2: Indacaterol/Glycopyrronium: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet		Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II		LABA (Formoterol , Salmeterol) und /oder LAMA (Tiotropiumbromid)	Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Ausmaß: gering)
Erwachsene Patienten mit COPD und höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr	COPD Stufe III	LABA (Formoterol , Salmeterol) und /oder LAMA (Tiotropiumbromid)	Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß: gering)
	COPD Stufe IV	LABA (Formoterol , Salmeterol) und /oder LAMA (Tiotropiumbromid)	Zusatznutzen nicht belegt
Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr		LABA (Formoterol , Salmeterol) und /oder LAMA (Tiotropiumbromid) und zusätzlich inhalative Corticosteroide	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: long-acting beta2-agonist (langwirksame Beta-2-Sympathomimetika); LAMA: long-acting muscarinic antagonist (langwirksame Anticholinergika)</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) zur Symptomlinderung in der bronchialerweiternden Erhaltungstherapie [3].

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Die Behandlung der stabilen COPD der Schweregrade mittelgradig (Stufe II), schwer (Stufe III) und sehr schwer (Stufe IV) erfolgt entsprechend den Empfehlungen der letztgültigen Version der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD³ (im Folgenden NVL). Für die medikamentöse Dauertherapie ab Stufe II werden langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder Tiotropium empfohlen.
- Bei COPD Stufe III/IV mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr sollten zusätzlich inhalative Corticosteroide eingesetzt werden.

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den genannten Optionen Formoterol in Kombination mit Tiotropium als zweckmäßige Vergleichstherapie aus.

Bei der Festlegung der Kriterien für den Einschluss von Studien berücksichtigt der pU zwar grundsätzlich die Vorgabe, dass Intervention und Vergleichstherapie auch in Kombination mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) eingesetzt werden können. Er lässt aber die genauen Bedingungen für einen leitliniengerechten ICS-Einsatz unberücksichtigt (Schweregrad und Anzahl der Exazerbationen im Vorjahr).

Abweichend hiervon werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die vom G-BA festgelegten Kriterien zur ICS-Behandlung herangezogen.

Darüber hinaus werden nur Studien mit einer Mindestdauer von 6 Monaten berücksichtigt, da nur solche Studien verlässliche Erkenntnisse zum Nutzen bzw. Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium in der zulassungsgemäßen Erhaltungstherapie beitragen können (siehe Abschnitt 2.7.2.1). Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der eine Mindeststudiendauer von 12 Wochen festgelegt hat. Aufgrund dieser Abweichung wurden jedoch keine Studien von der Bewertung ausgeschlossen.

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. In die Bewertung gingen ausschließlich direkt vergleichende, randomisierte kontrollierte Studien (RCT) ein.

Weitere Informationen zur Fragestellung und zu den Einschlusskriterien befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 und 4.2.2 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

³ Die Gültigkeit der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD ist abgelaufen. Sie befindet sich in Überarbeitung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Indacaterol/Glycopyrronium (bis zum 02.09.2013 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherchen zu Indacaterol (letzte Suche am 02.09.2013) und Glycopyrronium (letzte Suche am 03.09.2013)
- Suche in Studienregistern zu Indacaterol/Glycopyrronium (letzte Suche am 05.09.2013)

Eigene Recherche zur Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools:

- Suche in Studienregistern zu Indacaterol/Glycopyrronium (letzte Suche am 18.11.2013)

Das Ergebnis dieser Überprüfung ergab keine Abweichung vom im Dossier dargestellten Studienpool.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

Tabelle 3 zeigt die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie.

Tabelle 3: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
QUANTIFY (QVA149ADE01)	nein	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Der Studienpool stimmt mit dem Studienpool des pU überein. Jedoch ist nur die Teilpopulation der Patienten ohne begleitende ICS-Therapie der Studie QUANTIFY für die Bewertung relevant. Dies wird im nachfolgenden Abschnitt 2.3.2 detaillierter begründet.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Studiencharakteristika

Charakterisierung der Studien und der Interventionen

Tabelle 4 und Tabelle 5 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
QUANTIFY (QVA149A DE01)	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Erwachsene Patienten (≥ 40 Jahre) mit mittelgradiger bis schwerer stabiler COPD, mit einer Raucheranamnese von mindestens 10 Packungsjahren; post-bronchodilatator $FEV_1 \geq 30\%$ bis $< 80\%$ vom Soll und $FEV_1/FVC < 0,7$	Indacaterol/Glycopyrronium (N = 476) Tiotropium + Formoterol (N = 458) Davon relevante Teilpopulation ^b : Indacaterol/Glycopyrronium (n = 264) Tiotropium + Formoterol (n = 271)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 26 Wochen	143 Zentren in Deutschland 05/2012 – 04/2013	Primärer Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-C) Sekundäre Endpunkte: COPD-Symptome, Exazerbationen, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Studienteilnehmer mit COPD der Stufe II oder III ohne ICS-Behandlung</p> <p>COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV_1: Einsekundenkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; ICS: inhalative Kortikosteroide; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire for COPD patients</p>						

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich:
Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
QUANTIFY (QVA149ADE01)	Indacaterol/Glycopyrronium 110 / 50 µg einmal täglich Placebo für Tiotropium und Formoterol	Tiotropium 18 µg einmal täglich Formoterol 12 µg zweimal täglich Placebo für Indacaterol/Glycopyrronium	Salbutamol 100 µg (Notfallmedikation); bestehende ICS- Behandlung (sofern seit ≥ 30 Tagen vor Studienbeginn bestehend)
ICS: inhalative Kortikosteroide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Bei der Studie QUANTIFY handelt es sich um eine doppelblinde, multizentrische randomisierte, kontrollierte Studie von 6 Monaten Dauer, die laut pU eigens für die frühe Nutzenbewertung in Deutschland durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden stabile COPD-Patienten ab 40 Jahre, die neben einer Raucheranamnese von mindestens 10 Packungsjahren zum Beginn der Run-in-Phase einen Post-Bronchodilatator-FEV₁-Wert (Einsekundenkapazität) zwischen 30 und 80 % vom Soll sowie einen Post-Bronchodilatator-Quotienten von FEV₁ und FVC (forcierte Vitalkapazität) von < 0,7 aufwiesen. Dies entspricht den in der letztgültigen Version der NVL festgelegten COPD-Schweregradstufen II (mittelgradig, 50 % ≤ FEV₁ < 80 % Soll) und III (schwer, 30 % ≤ FEV₁ < 50 % Soll).

Die Studie untersuchte den Vergleich des Kombinationspräparats Indacaterol/Glycopyrronium mit der Kombinationstherapie von Tiotropium und Formoterol, jeweils separat appliziert. Eine bei den Patienten bereits seit mindestens 30 Tagen bestehende ICS-Therapie wurde in der Studie beibehalten.

Charakterisierung der Studienpopulationen

Tabelle 6 und Tabelle 7 zeigen die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Dauer COPD [Jahre] MW (SD)	Raucher- status (Raucher / Ex-Raucher) %	Rauchen [Packungs- jahre] MW (SD)	Therapie- abbruch n (%)
QUANTIFY							
Indacaterol/ Glycopyrronium	476	63 (8)	33 / 67	6,5 (5,3)	49,2 / 50,8	41,1 (19,1)	61 (12,8)
Tiotropium + Formoterol	458	63 (8)	35 / 65	6,8 (5,2)	48,9 / 51,1	41,8 (19,6)	52 (11,4)
COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Zahl der randomisierten Patienten.; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich							

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen: Anzahl moderater / schwerer Exazerbationen im Vorjahr nach ICS-Gebrauch und COPD-Schweregrad – RCT, direkter Vergleich: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol

Studie COPD-Schweregrad ICS-Gebrauch Gruppe	Anzahl an moderaten/schweren Exazerbationen im Vorjahr n (%)			
	0	1	2	> 2
QUANTIFY				
COPD-Stufe: I (N = 3)				
ICS-Gebrauch: Ja				
Ind / Gl (N = 0)	0	0	0	0
Tio + For (N = 0)	0	0	0	0
ICS-Gebrauch: Nein				
Ind / Gl (N = 1)	1 (33,3)	0	0	0
Tio + For (N = 2)	2 (66,7)	0	0	0
COPD-Stufe: II (N = 520)				
ICS-Gebrauch: Ja				
Ind / Gl (N = 100)	76 (14,6)	22 (4,2)	2 (0,4)	0
Tio + For (N = 78)	65 (12,5)	12 (2,3)	1 (0,2)	0
ICS-Gebrauch: Nein				
Ind / Gl (N = 167)	158 (30,4)	9 (1,7)	0	0
Tio + For (N = 175)	160 (30,8)	14 (2,7)	1 (0,2)	0
COPD-Stufe: III (N = 388)				
ICS-Gebrauch: Ja				
Ind / Gl (N = 97)	75 (19,3)	20 (5,2)	0	2 (0,5)
Tio + For (N = 102)	81 (20,9)	18 (4,6)	2 (0,5)	1 (0,3)
ICS-Gebrauch: Nein				
Ind / Gl (N = 96)	88 (22,7)	7 (1,8)	1 (0,3)	0
Tio + For (N = 93)	83 (21,4)	10 (2,6)	0	0
COPD-Stufe: IV (N = 6)				
ICS-Gebrauch: Ja				
Ind / Gl (N = 2)	1 (16,7)	1 (16,7)	0	0
Tio + For (N = 3)	1 (16,7)	2 (33,3)	0	0
ICS-Gebrauch: Nein				
Ind / Gl (N = 0)	0	0	0	0
Tio + For (N = 1)	1 (16,7)	0	0	0

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen: Anzahl moderater / schwerer Exazerbationen im Vorjahr nach ICS-Gebrauch und COPD-Schweregrad – RCT, direkter Vergleich: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol (Fortsetzung)

Studie COPD-Schweregrad ICS-Gebrauch Gruppe	Anzahl an moderaten/schweren Exazerbationen im Vorjahr			
	0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	>2 n (%)
QUANTIFY				
COPD nicht kategorisiert ^a (N = 17)				
ICS-Gebrauch: Ja				
Ind / Gl (N = 2)	2 (11,7)	0	0	0
Tio + For (N = 1)	0	1 (5,9)	0	0
ICS-Gebrauch: Nein				
Ind / Gl (N = 11)	10 (58,8)	1 (5,9)	0	0
Tio + For (N = 3)	3 (17,7)	0	0	0
a: COPD-Diagnose laut pU plausibel, aber nicht gesichert, daher keine Einteilung in COPD-Stufe möglich COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; ICS: inhalative Kortikosteroide; Ind / Gl: Indacaterol/Glycopyrronium; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl der Patienten in der Subgruppe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Tio + For: Tiotropium + Formoterol				

Die Patienten der Studie QUANTIFY waren in beiden Behandlungsgruppen im Mittel 63 Jahre alt und der Anteil der Männer etwa doppelt so hoch, wie der der Frauen. Neben 26 Teilnehmern mit COPD der Stufe I, IV oder mit unklarer COPD-Stufe bestand die Studienpopulation hauptsächlich aus Patienten in Stufe II (56 %) und III (42 %). Bei 41 % der Patienten bestand bei Studienbeginn eine ICS-Therapie, die gemäß Studienprotokoll fortgeführt wurde. Die Mehrzahl der Studienteilnehmer hatte im Vorjahr keine Exazerbation erlitten (86 %). Es lassen sich an keiner der Patienteneigenschaften für die Bewertung relevante Unterschiede zwischen den Studienarmen feststellen.

Verwendbarkeit der Daten der Studie QUANTIFY

COPD-Stufen II und III

Entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollten ICS nur bei Patienten der COPD-Stufe III oder IV mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr eingesetzt werden. Dieser Festlegung ist der pU laut seiner Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gefolgt, hat diese aber in der vorliegenden Studie QUANTIFY nicht berücksichtigt. So wurden Patienten unter Beibehaltung ihrer bestehenden ICS-Therapie eingeschlossen, unabhängig davon, ob diese den Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht oder nicht. Wie der Tabelle 7 zu entnehmen ist, erhielt insgesamt rund ein Drittel der Patienten mit COPD der Stufe II und rund die Hälfte der Patienten mit COPD der Stufe III ICS.

Von den Studienteilnehmern der COPD-Stufe II unter ICS-Behandlung hatten im Vorjahr 79 % keine Exazerbation erlitten, Die zweckmäßige Vergleichstherapie sieht aber weder aufgrund der Schweregradstufe noch aufgrund der Häufigkeit der Exazerbationen eine Behandlung dieser Patienten mit ICS vor. Daher wurden diese als nicht für die Nutzenbewertung relevant eingestuft.

Auch von den Studienteilnehmern der Stufe III unter ICS-Behandlung hatten 78 % im Vorjahr keine Exazerbation erlitten. Somit entspricht auch deren ICS-Behandlung aufgrund der zu geringen Häufigkeit von Exazerbationen nicht den Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daher wurden auch diese Studienteilnehmer als nicht relevant für die Bewertung eingestuft.

Zum Ausschluss der ICS-behandelten Teilpopulation siehe auch Abschnitt 2.7.2.3.2.

Abgesehen von den in Tabelle 6 dargestellten Studiencharakteristika hat der pU die Ergebnisse aller relevanten Endpunkte zusätzlich so vorgelegt, dass es möglich war, die Nutzenbewertung ausschließlich auf Basis der Daten der relevanten Teilpopulation der Studie QUANTIFY durchzuführen: Patienten mit COPD der Stufen II oder III ohne ICS-Behandlung.

COPD-Stufen I und IV

Es wurden nur 3 Patienten der COPD Stufe I in die Studie QUANTIFY eingeschlossen. Dies hat keinen Einfluss auf die Nutzenbewertung, da diese Patientengruppe als nicht relevant eingestuft wird (siehe Abschnitt 2.7.1).

Da sich unter den Teilnehmern der Studie QUANTIFY nur 6 der COPD-Stufe IV befanden, liegen zur Bewertung dieser relevanten Patientengruppe keine ausreichenden Daten vor.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 8 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
QUANTIFY	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie QUANTIFY als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2 sowie Anhang 4-G des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.1 sowie 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Relevante Endpunkte

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - COPD-Symptome
 - Transition Dyspnea Index (TDI)
 - COPD Assessment Test (CAT)
 - moderate und schwere Exazerbationen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - St. George's Respiratory Questionnaire for COPD patients (SGRQ-C)
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

2.4.2 Datenverfügbarkeit und Verzerrungspotenzial

Tabelle 9 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung standen. Es lagen Daten zu allen in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkten vor.

Tabelle 9: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol

Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität	COPD-Symptome – TDI	COPD-Symptome – CAT	Moderate Exazerbationen	Schwere Exazerbationen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SGRQ-C	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
QUANTIFY	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
CAT: COPD Assessment Test; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire for COPD patients; TDI: Transition Dyspnea Index								

Tabelle 10 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene für die relevante Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol

Studie	Studien-ebene	Endpunkte							
		Gesamtmortalität	COPD-Symptome – TDI	COPD-Symptome – CAT	Moderate Exazerbationen	Schwere Exazerbationen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SGRQ-C	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
QUANTIFY ^a	n	n	n	n	n	n	n	n	n
a: Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurde auf Basis der relevanten Teilpopulation durchgeführt, also den Patienten der COPD-Stufen II oder III ohne ICS-Behandlung. CAT: COPD-Assessment-Test; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; ICS: inhalative Kortikosteroide; n: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire for COPD patients; TDI: Transition Dyspnea Index									

Das Verzerrungspotenzial für die relevante Teilpopulation (Patienten der COPD-Stufen II oder III ohne ICS-Behandlung) wurde für alle Endpunkte als niedrig eingestuft. Diese Einschätzung entspricht der Einstufung des pU auf Basis aller Teilnehmer der Studie QUANTIFY.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2 sowie 4.3.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2 sowie 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 11 fasst die Ergebnisse des direkten Vergleichs von Indacaterol/Glycopyrronium mit Tiotropium plus Formoterol bei der relevanten Teilpopulation (Patienten mit COPD der Stufen II oder III ohne ICS-Behandlung) zusammen. Alle Zahlenangaben zur gesamten relevanten Teilpopulation wurden aus den Angaben zu den 2 Subgruppen nach Schweregrad / ICS-Behandlung selbst berechnet. Die Einzelergebnisse der beiden Subgruppen nach COPD-Stufe der relevanten Teilpopulation wurden mittels Cochran's Q-Test auf Interaktionen untersucht. Nur wenn dieser einen Hinweis oder Beleg auf Interaktion ergab, werden die entsprechenden Einzelergebnisse in der Tabelle dargestellt.

Tabelle 11: Ergebnisse (dichotome Endpunkte), relevante Teilpopulation, RCT, direkter Vergleich: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppenkategorie Subgruppe	Indacaterol/ Glycopyrronium		Tiotropium + Formoterol		Indacaterol/ Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
QUANTIFY^a						
Mortalität						
Gesamtmortalität	264	0 (0)	271	2 (0,7)	0,14 [0,01; 2,22]	0,171 ^b
Morbidität						
TDI-Responder ^c	258	142 (55,0)	267	124 (46,4)	1,19 [1,00 ^d ; 1,40]	0,049 ^e
Subgruppen nach Schweregrad						
COPD Stufe II	163	88 (54,0)	175	89 (50,9)	1,06 [0,87; 1,30]	0,564 ^f
COPD Stufe III	95	54 (56,8)	92	35 (38,0)	1,49 [1,09; 2,03]	0,013 ^f
					Interaktion:	0,073 ^g
CAT-Responder ^h	263	117 (44,5)	271	92 (33,9)	1,31 [1,06; 1,62]	0,013 ^e
Moderate Exazerbationen	264	22 (8,3)	271	30 (11,1)	0,75 [0,45; 1,27]	0,294 ^e
Subgruppen nach Schweregrad						
COPD Stufe II	168	14 (8,3)	177	13 (7,3)	1,14 [0,56; 2,30]	0,776 ^f
COPD Stufe III	96	8 (8,3)	94	17 (18,1)	0,46 [0,22; 1,03]	0,0499 ⁱ
					Interaktion:	0,100 ^g
Schwere Exazerbationen	264	4 (1,5)	271	2 (0,7)	2,01 [0,40; 10,05]	0,442 ^b
Subgruppen nach Schweregrad						
COPD Stufe II	168	1 (0,6)	177	2 (1,1)	0,53 [0,06; 5,22]	0,670 ^b
COPD Stufe III	96	3 (3,1)	94	0 (0)	7,39 [0,76; 71,93]	0,095 ^b
					Interaktion:	0,110 ^g
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
SGRQ-C-Responder ^j	247	124 (50,2)	262	111 (42,4)	1,18 [0,98; 1,43]	0,079 ^e
Nebenwirkungen						
Gesamtrate UE (nur ergänzend dargestellt) ^k	264	110 (41,7)	271	104 (38,4)		
Gesamtrate SUE ^k	264	13 (4,9)	271	12 (4,4)	1,11 [0,52; 2,39]	0,819 ^e
Abbruch wegen UE ^k	264	12 (4,5)	271	8 (3,0)	1,54 [0,64; 3,71]	0,394 ^e

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Ergebnisse (dichotome Endpunkte), relevante Teilpopulation, RCT, direkter Vergleich: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol (Fortsetzung)

a: Alle Zahlenangaben zur gesamten relevanten Teilpopulation wurden aus den Angaben zu den beiden relevanten Subgruppen der Patienten der COPD Stufen II oder III (ohne ICS-Behandlung) selbst berechnet.
 b: Eigene Berechnung: Schätzer und KI asymptotisch, Peto Odds Ratio aufgrund der Ereignisraten von $\leq 1\%$ in mindestens einer Zelle, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [4]) für p-Wert.
 c: Patienten mit einem Focal Score (Summenscore) ≥ 1
 d: genauerer Wert: 1,0003
 e: Eigene Berechnung: Schätzer und KI asymptotisch, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [4]) für p-Wert.
 f: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [4])
 g: eigene Berechnung: Cochran's Q-Test
 h: Patienten mit einer Reduktion des Score ≥ 2
 i: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [4]). Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden. Für die Bewertung ist der p-Wert entscheidend.
 j: Patienten mit einer Reduktion des Total Score ≥ 4
 k: Ereignisse exklusive Exazerbationen

CAT: COPD-Assessment-Test; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; ICS: inhalative Kortikosteroide; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire for COPD patients; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TDI: Transition Dyspnea Index; UE: unerwünschte Ereignisse

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Studie QUANTIFY kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ist ein Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium plus Formoterol für diesen Endpunkt nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Transition Dyspnea Index

Beim Endpunkt TDI handelt es sich um einen Fragebogen zur direkten Messung der Änderung eines der COPD-Hauptsymptome, der Dyspnoe, gegenüber dem Zustand bei Studienbeginn. Die Bewertung wurde auf Basis der Responderanalysen des Summenscores durchgeführt, also des Anteils der Patienten mit einem sogenannten Focal Score von mindestens 1. Für diesen Endpunkt zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Studie QUANTIFY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Indacaterol/Glycopyrronium. Hinsichtlich des Schweregrads zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion ($p < 0,2$). Während sich bei den Patienten in COPD-Stufe III (ohne ICS) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Indacaterol/Glycopyrronium zeigt, ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Patienten der COPD-Stufe II (ohne ICS) nicht statistisch signifikant. Da dieses Ergebnis nur auf einer Studie basiert, ergibt sich für das COPD-Symptom Dyspnoe – gemessen per TDI –

- ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für Patienten der COPD-Stufe III mit höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr und
- ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Patienten der COPD-Stufe II

jeweils von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der aus dem TDI-Ergebnis einem Hinweis auf einen Zusatznutzen für alle Patienten mit COPD der Stufen II oder III (mit und ohne ICS) ableitet, da er die gesamte Studienpopulation betrachtet, in der sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Indacaterol/Glycopyrronium zeigt.

COPD Assessment Test

Beim Endpunkt CAT handelt es sich um einen Fragebogen zur Messung von COPD-Symptomen und der damit verbundenen Alltagsbeeinträchtigung. Die Bewertung wurde auf Basis der Responderanalysen des Summenscores durchgeführt, also des Anteils der Patienten mit einer Reduktion des Scores um mindestens 2. Für diesen Endpunkt zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Studie QUANTIFY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, der jedoch nur eine geringfügige Effektstärke zeigt (siehe Abschnitt 2.5.1). Insgesamt ergibt sich aus diesem Ergebnis kein Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium plus Formoterol für diesen Endpunkt. Dies entspricht der Einschätzung des pU, der hier lediglich einen „Trend zugunsten“ der Indacaterol/Glycopyrronium-Therapie sieht, da sich in der von ihm betrachteten gesamten Studienpopulation nur ein numerischer Unterschied aber kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt.

Moderate Exazerbationen

Für den Endpunkt Anteil der Patienten mit moderater Exazerbation zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Studie QUANTIFY kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich des Schweregrads zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion ($p < 0,2$). Während sich bei den Patienten in COPD-Stufe III (ohne ICS) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Indacaterol/Glycopyrronium zeigte, ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Patienten der COPD-Stufe II (ohne ICS) nicht statistisch signifikant. Der Effekt war bei Patienten der COPD-Stufe III jedoch nicht mehr als geringfügig (zur Bewertung der Effektgröße siehe [5]). Insgesamt ist ein Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium plus Formoterol für den Endpunkt moderate Exazerbationen nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Schwere Exazerbationen

Für den Endpunkte Anteil Patienten mit schwerer Exazerbation zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Studie QUANTIFY kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich des Schweregrads zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion ($p < 0,2$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist aber in beiden

Subgruppen nicht statistisch signifikant. Daher ist ein Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium plus Formoterol für diesen Endpunkt nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des SGRQ-C)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die in der Studie QUANTIFY als primärer Endpunkt mittels des SGRQ-C erhoben wurde, zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ist ein Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium plus Formoterol für diesen Endpunkt nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte Gesamtrate SUE und Abbruch wegen UE zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Studie QUANTIFY jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für spezifische UE oder SUE lagen keine Daten zur relevanten Teilpopulation vor. Insgesamt ist ein geringerer/größerer Schaden von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium plus Formoterol auf Basis der Daten zu Nebenwirkungen nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.4 Subgruppenanalysen

Für die relevante Teilpopulation bestehend aus Patienten mit COPD der Stufe II oder III ohne ICS-Behandlung lagen keine Subgruppenanalysen vor. Ergebnisse zu Subgruppenanalysen nach COPD-Stufe für die relevante Teilpopulation wurden in Abschnitt 2.4.3 bereits dargestellt.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sowie zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2 sowie 4.3.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2 sowie 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt (zur verwendeten Methodik siehe [5]).

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergab für Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tiotropium plus Formoterol) beim COPD-Hauptsymptom Dyspnoe, gemessen durch das Instrument TDI folgende Bewertungen:

- einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich TDI-Responder für Patienten der COPD-Stufe II
- einen Hinweis auf einen Zusatznutzen hinsichtlich TDI-Responder für Patienten der COPD-Stufe III mit höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr

Darüber hinaus zeigt sich für die gesamte relevante Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zu Tiotropium plus Formoterol für den Endpunkt CAT-Responder.

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte TDI-Responder und CAT-Responder

Eine Einschätzung, ob es sich bei dem TDI um einen Endpunkt der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen handelt, hängt von der Ausgangssituation der Patienten, insbesondere der Schwere ihrer Symptome bzw. der Atemnot ab. Hierfür wären neben den durchschnittlichen Baseline-Werten der gesamten Teilpopulation auch die Baselinedaten der Responder erforderlich, um auszuschließen, dass sich unter den Respondern im Extremfall ausschließlich Patienten mit leichter Symptomatik befinden. Eine stratifizierte Auswertung der TDI-Responder nach Baselinewert hat der pU jedoch nicht vorgelegt. Daher kann bei der Einschätzung lediglich auf die Baseline-Daten der gesamten Teilpopulation zurückgegriffen werden. Die entsprechenden Patienten hatten einen Baseline Dyspnea Index Wert (BDI) von 7,0 (COPD-Stufe II) und 6,2 (COPD-Stufe III). Dieser Wert bildet die Atemnot der Patienten zu Studienbeginn ab, deren Veränderung mit dem TDI gemessen wird. In Abgleich mit den BDI-Fragen lässt sich auf eine bereits deutliche Einschränkung der Patienten schließen. Daher wurden die Ergebnisse des TDI der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Aus der Betrachtung der CAT-Werte zu Studienbeginn in Verbindung mit den erhobenen Dimensionen wurde der CAT hingegen der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Ausgehend von den vorliegenden Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol (Patienten mit COPD der Stufe II oder der Stufe III mit höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr)

Endpunktkategorie Endpunkt	Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamt mortalität	0 % vs. 0,7 % Peto OR: 0,14 [0,01; 2,22] p = 0,171	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
TDI-Responder	55,0 % vs. 46,6 % RR: 1,19 [1,00 ^c ; 1,40] p = 0,049	
COPD Stufe II	54,0 % vs. 50,9 % RR: 1,06 [0,87; 1,30] p = 0,564 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: gering
COPD Stufe III	56,8 % vs. 38,0 % RR: 1,49 [1,09; 2,03] RR: 0,67 [0,49; 0,92] ^d p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 1 > KI ₀ > 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
CAT-Responder	44,5 % vs. 33,9 % RR: 1,31 [1,06; 1,62] RR: 0,76 [0,62; 0,95] ^d p = 0,013	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 1 > KI ₀ > 0,90 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Moderate Exazerbation	8,3 % vs. 11,1 % RR: 0,75 [0,45; 1,27] p = 0,294	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schwere Exazerbation	1,5 % vs. 0,7 % Peto OR: 2,01 [0,40; 10,05] p = 0,442	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SGRQ-C-Responder	50,2 % vs. 42,4 % RR: 1,18 [0,98; 1,43] p = 0,079	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol Ereignisanteil / Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
Gesamtrate SUE ^e	4,9 % vs. 4,4 % RR: 1,11 [0,52; 2,39] p = 0,819	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE ^e	4,5 % vs. 3,0 % RR: 1,54 [0,64; 3,71] p = 0,394	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI) c: Genauerer Wert: 1,0003 d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung, um sofortige Anwendung der Grenzen zur Ableitung des Zusatznutzens zu ermöglichen e: Ereignisse exklusive Exazerbationen CAT: COPD-Assessment-Test; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; ICS: inhalative Kortikosteroide; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire for COPD patients; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TDI: Transition Dyspnea Index; UE: unerwünschte Ereignisse</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen, aufgeteilt nach den relevanten Subgruppen.

Tabelle 13: Patienten mit COPD der Stufe II: positive und negative Effekte aus der Bewertung von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zu Tiotropium + Formoterol

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen): TDI	
COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; ICS: inhalative Kortikosteroide; TDI: Transition Dyspnea Index	

Auf der Grundlage der vorliegenden Ergebnisse verbleibt für die Gruppe der Patienten mit COPD der Stufe II in der Gesamtschau auf Endpunktebene ausschließlich ein positiver Effekt. Dieser besteht aus einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in der

Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen (COPD-Symptom Dyspnoe, erhoben als TDI-Responder).

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit COPD der Stufe II einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zu Tiotropium plus Formoterol.

Tabelle 14: Patienten mit COPD der Stufe III mit höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr: positive und negative Effekte aus der Bewertung von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zu Tiotropium + Formoterol

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen): TDI	
COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; ICS: inhalative Kortikosteroide; TDI: Transition Dyspnea Index	

Auf der Grundlage der vorliegenden Ergebnisse verbleibt für die Gruppe der Patienten mit COPD der Stufe III mit höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr in der Gesamtschau auf Endpunktebene ausschließlich ein positiver Effekt. Dieser besteht aus einem Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen (TDI-Responder).

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit COPD der Stufe III mit höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zu Tiotropium plus Formoterol.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für die Nutzenbewertung von Indacaterol/Glycopyrronium ergibt sich im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgender Überblick über das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für die relevante Teilpopulation:

Tabelle 15: Indacaterol/Glycopyrronium: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet		Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II		LABA (Formoterol , Salmeterol) und/oder LAMA (Tiotropiumbromid)	Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Ausmaß: gering)
Erwachsene Patienten mit COPD und höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr	COPD Stufe III	LABA (Formoterol , Salmeterol) und/oder LAMA (Tiotropiumbromid)	Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß: gering)
	COPD Stufe IV	LABA (Formoterol , Salmeterol) und/oder LAMA (Tiotropiumbromid)	Zusatznutzen nicht belegt
Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr		LABA (Formoterol , Salmeterol) und/oder LAMA (Tiotropiumbromid) und zusätzlich inhalative Corticosteroide	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: long-acting beta2-agonist (langwirksame Beta-2-Sympathomimetika); LAMA: long-acting muscarinic antagonist (langwirksame Anticholinergika)</p>			

Die Gesamtbewertung weicht von der des pU ab, der für alle Patienten der COPD-Stufen II oder III einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht. Zudem geht der pU von einem nicht quantifizierbaren Nutzen für die Patienten der Stufe IV aus.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

QUANTIFY (QVA149ADE01)

Novartis. A 26-week treatment, multicenter, randomized, parallel group, blinded study to assess the efficacy and safety of QVA149 (110/50µg q.d.) in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD), using tiotropium plus formoterol as an active control: study CQVA149ADE01; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung der stabilen COPD ab Schweregrad Stufe II festgelegt:

- langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und / oder Tiotropium,
- bei COPD Stufe III/IV mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr sollten zusätzlich inhalative Corticosteroide eingesetzt werden.

Diese Festlegung folgt der Empfehlung der letztgültigen Version der NVL [6].

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den verschiedenen Alternativen Tiotropium in Kombination mit Formoterol aus.

Patienten mit Schweregrad Stufe I

Gemäß der Fachinformation von Indacaterol/Glycopyrronium ist Indacaterol/Glycopyrronium für die „bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit COPD“ angezeigt [3]. Unter Berücksichtigung der von der letztgültigen Version der NVL COPD empfohlenen Stufentherapie ist davon auszugehen, dass das Arzneimittel als Erhaltungstherapie im Regelfall erst ab COPD-Stufe II eingesetzt wird. Entsprechend hat der G-BA für diese Patientengruppe keine Vergleichstherapie festgelegt. Die Behandlung von Patienten mit Schweregrad Stufe I ist daher nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung. Der pU schließt konsequent im weiteren Verlauf Patienten mit Schweregrad Stufe I weder in seine Fragestellung ein noch legt er Daten für diese Patientengruppe vor. Der G-BA hat für diese Patientengruppe auch keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Dem Vorgehen des pU wird gefolgt.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU entspricht im Hinblick auf die Patientenpopulation, Intervention und zweckmäßige Vergleichstherapie der Zulassung [3] sowie den Festlegungen des G-BA. Er sucht den Vergleich von Indacaterol/Glycopyrronium mit Tiotropium in Kombination mit Formoterol bei Patienten der COPD-Schweregradstufen II bis IV. Die Bewertung soll laut pU auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien erfolgen.

Einsatz von ICS

In seiner Fragestellung nennt der pU – den Festlegungen des G-BA folgend –, dass bei Patienten mit COPD Stufe III/IV mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr zusätzlich ICS eingesetzt werden sollten. Diese Einschränkung hinsichtlich der begleitenden Gabe von ICS berücksichtigt der pU jedoch nicht bei der Formulierung der Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 von Modul 4.

Im Gegensatz zu diesem Vorgehen wird diese Einschränkung in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt. Die sich daraus ergebenden Konsequenzen hinsichtlich des Einschlusses von Studiendaten werden in Abschnitt 2.7.2.3.2 kommentiert.

Endpunkte

Der pU gibt zudem an, seine Bewertung anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität sowie Morbidität einschließlich unerwünschter Ereignisse durchzuführen und benennt für die Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität konkrete Instrumente bzw. Endpunkte. In Abweichung von diesem Vorgehen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung alle patientenrelevanten Endpunkte ohne Einschränkung auf bestimmte Instrumente als Einschlusskriterium festgelegt. Diese Einschränkung des pU führte jedoch nicht zum Ausschluss einer relevanten Studie. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist Abschnitt 2.7.2.4.3 zu entnehmen.

Studiendauer

Der pU legt als Mindestdauer der Studien 12 Wochen fest und begründet diese Festlegung damit, dass eine kürzere Studiendauer bei einer chronischen Erkrankung nicht aussagekräftig sei. Indacaterol/Glycopyrronium ist für die Dauertherapie („bronchialerweiternde Erhaltungstherapie“) zugelassen [3]. Es ist fraglich, ob Studien mit einer Dauer von 12 Wochen verlässliche Erkenntnisse zum Nachweis des Nutzens bzw. Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium in der Dauertherapie beitragen können. So lässt laut der letztgültigen Version der NVL COPD der kurzfristige Medikamenteneffekt keine Rückschlüsse auf einen Langzeiteffekt zu [6]. Die Leitlinie versteht darunter einen Zeitraum von mehr als einem Jahr. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration empfiehlt im entsprechenden Leitlinienentwurf für Arzneimittelstudien zu COPD-Symptomen eine Studiendauer von 6 Monaten, zur Untersuchung eines Effektes auf Exazerbationen eine Dauer von einem Jahr [7]. Auch die European Medicines Agency empfiehlt für den Endpunkt Exazerbationen Studien mit einer Dauer von mindestens einem Jahr. Sie hält es zwar für möglich, Effekte auf COPD-Symptome in Studien mit einer Dauer von 12 bis 24 Wochen zu zeigen; ob es sich aber um einen dauerhaften Effekt handele, sei nur in Studien mit einer Dauer von mindestens einem Jahr zu zeigen [8]. Vor diesem Hintergrund wird im Rahmen der Fragestellung dieser Nutzenbewertung eine Studiendauer von mindestens 6 Monaten für adäquat erachtet.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, relevante Studien gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements darzustellen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU wählt zur Charakterisierung der Patientenpopulation die Kriterien Alter, Geschlecht, Body Mass Index (BMI), COPD-Erkrankungsdauer, Raucherstatus (Raucher / Ex-Raucher), ICS-Gebrauch (ja / nein) und Schweregrad (gemäß GOLD-Leitlinie [9]). Er begründet diese Auswahl nicht.

Abweichend vom Dossier wird in der vorliegenden Nutzenbewertung der BMI nicht dargestellt. Ergänzt wird der Umfang des Rauchens in Form der Packungsjahre, da das Rauchen zu den wichtigen Faktoren bei Entstehung und Entwicklung der COPD gehört.

Endpunkte

Der pU führt als patientenrelevante Endpunkte die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-C), die Morbiditätsendpunkte TDI, CAT, Exazerbationsraten, Krankenhausaufenthalte, unerwünschte Ereignisse und Mortalität (Gesamttodesfälle und COPD-bedingte Todesfälle) an. Zudem werden „supportiv“ die Spirometrieendpunkte FEV₁ und FVC eingeschlossen.

Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird im Abschnitt 2.7.2.4.3 beschrieben.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Zudem macht er am Ende von Abschnitt 4.2.5.2 Angaben zur Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.

Der pU präsentiert für binäre Endpunkte vorrangig als Effektmaß das Odds Ratio. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf dem Effektmaß relatives Risiko, daher wurden die Angaben zu relativen Risiken (Effektschätzer, Konfidenzintervalle, p-Werte) für die Nutzenbewertung für die relevante Teilpopulation selbst berechnet und für die berücksichtigten Subgruppenergebnisse aus Anhang 4-H des Dossiers entnommen. Bei Ereignisraten von $\leq 1\%$ in mindestens einer Zelle wurde das Peto Odds Ratio statt des relativen Risikos als Effektmaß berechnet und zur Bewertung verwendet. Um eine mögliche Effektmodifikation zu analysieren, wurden die jeweiligen Interaktionen mittels Cochran's Q-Test untersucht. Im Falle unterschiedlicher Effektmaße in den Subgruppen, wurde der Q-Test sowohl auf Basis des relativen Risikos als auch auf Basis des Peto Odds Ratios durchgeführt.

Meta-Analysen

Da im Dossier nur eine relevante Studie identifiziert wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Der pU gibt in Abschnitt 4.2.5.4 von Modul 4 als Sensitivitätsanalyse die Auswertung der Per Protocol Population an. Da diese Analysen nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden, wird das entsprechende Vorgehen des pU nicht kommentiert.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.5 von Modul 4 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe eingesetzt wurde. Dieser Methodik wird gefolgt.

Sämtliche im Dossier präsentierten Subgruppenanalysen beziehen sich auf die Gesamtpopulation der Studie QUANTIFY. Für die Nutzenbewertung ist jedoch nur eine Teilpopulation dieser Studie relevant (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.3.2). Hierzu liegen bis auf die Ergebnisse zur Auswertung nach COPD-Stufe keine separaten Subgruppenanalysen vor. Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die relevante Teilpopulation kann nicht ausgegangen werden, da 41 % der Studienpopulation nicht zur relevanten Teilpopulation gehört.

Die im Dossier präsentierten Subgruppenanalysen sind somit für die Nutzenbewertung größtenteils nicht relevant und es können – abgesehen von der COPD-Stufe – keine Aussagen über potenzielle Effektmodifikatoren gemacht werden.

Bei den Subgruppen nach der Kombination aus COPD-Schweregrad und ICS-Behandlung fasst der pU die Patienten der COPD-Stufen I und II sowie III und IV jeweils zusammen. Da insgesamt nur 9 Patienten der Stufen I und IV in die Studie eingeschlossen wurden, ist das Vorgehen hinsichtlich der Bewertung der Subgruppen der Patienten der Stufen II und III vernachlässigbar. Die Subgruppen wurden aber in Abweichung vom Vorgehen des pU nicht mit „COPD \leq II“ und „COPD \geq III“ bezeichnet sondern als Stufe II und III (siehe auch Abschnitt 2.7.2.3.2).

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1 Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Studienliste des pU

Aus den vorgelegten Unterlagen ergibt sich kein Hinweis darauf, dass die Liste der Studien des pU unvollständig ist.

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Indacaterol/Glycopyrronium war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden.

Trotzdem hat der pU bibliografische Literaturrecherchen zu Indacaterol und Glycopyrronium durchgeführt. Mit diesen Recherchen hat er keine Publikationen zu Indacaterol und Glycopyrronium identifiziert. Die dargestellten bibliografischen Literaturrecherchen wurden nicht überprüft, da sie nicht gefordert waren.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die laut Dossierunterlagen geforderte Suche in Studienregistern (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) durch.

Zusammenfassung

Die Suche des pU zum direkten Vergleich ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Trotzdem wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Indacaterol/Glycopyrronium identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.1, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Der Studienpool des pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium gegenüber Tiotropium plus Formoterol enthält eine relevante Studie. Hierbei handelt es sich um die randomisierte kontrollierte, Studie QUANTIFY (QVA149ADE01). Eingeschlossen waren erwachsene Patienten ab 40 Jahre mit stabiler COPD der Schweregrade Stufe II und III. Die Studie wurde laut pU für die Bewertung des Zusatznutzens im Rahmen der frühen Nutzenbewertung durchgeführt.

Daten für Patienten der COPD-Stufen I und IV

In der Studie QUANTIFY wurden gemäß Einschlusskriterien – abgesehen von einzelnen Fällen, die als Protokollverletzer anzusehen sind – keine Patienten der COPD-Stufe I (leicht erkrankt) und IV (sehr schwer erkrankt) eingeschlossen.

Dem Vorgehen des pU, Patienten der COPD-Stufe I beim Vergleich nicht zu berücksichtigen, wird gefolgt, wie bereits in Abschnitt 2.7.1 dargelegt.

Den Ausschluss von Patienten der COPD-Stufe IV begründet der pU in Abschnitt 4.2.5.2 von Modul 4 damit, dass deren Morbidität häufig so ausgeprägt sei, dass ein Einschluss in klinische Studien „nicht möglich“ sei. Außerdem seien bei Patienten dieses Schweregrades andere therapeutische Einflüsse, wie z. B. Langzeitsauerstofftherapie, nicht-invasive Beatmung und Pharmaka wie Roflumilast zu berücksichtigen. Daher würden diese Patienten üblicherweise nicht in Studien aufgenommen.

Der Aussage, dass Patienten der COPD-Stufe IV üblicherweise nicht in Studien aufgenommen würden, ist nicht zuzustimmen. So ließen die Einschlusskriterien eines großen Teils der RCT zum Wirkstoff Tiotropium auch Studienteilnehmer mit einem FEV₁-Wert von weniger als 30 % vom Sollwert zu [10]. Für die relevante Teilpopulation der Patienten in COPD-Stufe IV liegen somit keine Daten für die Bewertung vor.

ICS-Behandlung in der Studie QUANTIFY

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, dass entsprechend den Empfehlungen der letztgültigen Version der NVL COPD bei Patienten der COPD-Stufen III und IV mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr zusätzlich ICS eingesetzt werden sollen. In der Studie QUANTIFY wurde dieses Behandlungsschema nicht berücksichtigt.

So sah das Protokoll der Studie QUANTIFY die Fortführung einer bereits seit mindestens 30 Tagen bestehenden Behandlung mit ICS vor, unabhängig vom Schweregrad und der Exazerbationshäufigkeit.

Der pU geht dennoch davon aus, dass die Patienten vor Studieneinschluss entsprechend der G-BA-Vorgaben behandelt wurden.

Der Auffassung des pU wird nicht gefolgt. In der Studie erhielten 41 % der Teilnehmer ICS und zwar 34 % derjenigen mit COPD der Stufe II und 51 % derjenigen mit COPD der Stufe III. Demgegenüber hatten lediglich 3 der 934 Teilnehmer im Vorjahr mehr als 2 Exazerbationen (siehe Tabelle 7). Dabei kann auch nicht davon ausgegangen werden, dass Schweregrad und Exazerbationshäufigkeit durch den ICS-Einsatz so verbessert wurden, dass die Kriterien bei Beginn der ICS-Therapie erfüllt wurden und die Differenz dem Therapierfolg zuzuschreiben ist. Weder die letztgültige Version der NVL noch weitere vom pU genannte internationale Leitlinien [9,11] berichten Evidenz für eine derartige Besserung der Kenngrößen der Lungenfunktion durch eine ICS-Therapie. Ebenfalls ist keine derart große Verbesserung der Exazerbationsrate zu erwarten, sondern eher mäßige Effekte. So zitiert die letztgültige Version der NVL als Begründung für den Einsatz von ICS bei Patienten der COPD-Stufe III mit mehr als 2 Exazerbationen die Studie Burge 2000 [12]. Die Studie zeigt zwar eine statistisch signifikante, aber nur mäßige Senkung der Exazerbationsrate durch ICS-Gabe. So lag der Median der jährlichen Exazerbationsrate der mit ICS behandelten Teilnehmer bei rund 1,0 im Vergleich zu 1,3 bei den mit Placebo behandelten. Mit dem Argument eines Behandlungserfolges lässt sich daher nicht erklären, dass in der Studie QUANTIFY 78 % aller Studienteilnehmer mit ICS-Behandlung im Vorjahr keine Exazerbation und 20 % nur eine Exazerbation hatten. Dies würde jeweils einer Reduktion von 3 bzw. 2 Exazerbationen pro Jahr seit Behandlungsbeginn entsprechen, setzt man voraus, diese Patienten hatten – entsprechend den Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie – mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr bei ICS-Therapiebeginn.

Dem Argument des pU, dass es keine Option gewesen wäre, die ICS-Behandlung von Teilnehmern abzubrechen, ist zuzustimmen. Es wäre aber möglich gewesen die Zusammensetzung der Studienpopulation über Einschlusskriterien zu steuern, die dem genannten Behandlungsschema folgen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass sich aufgrund der genannten Argumente des pU und der Verteilung der Patienten in COPD-Stufen in Verbindung mit der Zahl der Exazerbationen im Vorjahr nicht begründen lässt, dass die Teilnehmer der Studie QUANTIFY unter ICS-

Behandlung entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden. Daher werden die Daten der Patienten mit ICS-Behandlung nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Abgesehen von den in Tabelle 6 dargestellten Studiencharakteristika (siehe Abschnitt 2.3.2) wurden die Ergebnisse aller relevanten Endpunkte im Dossier auch differenziert nach den 4 Subgruppen hinsichtlich COPD-Stufe und ICS-Behandlung dargestellt. Damit war es möglich, die Nutzenbewertung ausschließlich auf Basis der Daten der relevanten Teilpopulation der Studie QUANTIFY durchzuführen: Patienten mit COPD der Stufe II oder III ohne ICS-Behandlung. Die nicht in eine COPD-Stufe kategorisierten Patienten wurden dabei nicht berücksichtigt. Die Patienten in COPD-Stufe I und II sowie III und IV hat der pU dabei jeweils zu einer Gruppe zusammengefasst. Die entsprechenden Patientengruppen sind im Dossier mit „COPD Stufe \leq II“ und „COPD Stufe \geq III“ bezeichnet. Dieses Vorgehen wurde aufgrund der geringen Anzahl von Patienten in COPD-Stufe I und IV als vernachlässigbar bewertet. Aussagen zum Zusatznutzen lassen sich aus den entsprechenden Ergebnissen aber nur für die Patienten der Gruppen II und III ableiten. Zur besseren Verständlichkeit wurden daher in der Nutzenbewertung ausschließlich die Bezeichnungen „COPD Stufe II“ und „COPD Stufe III“ verwendet.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Die Darstellung der Charakteristika der Studienpopulation und des Studiendesigns ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Der pU stellt Patientencharakteristika der Gesamtpopulation der Studie QUANTIFY dar. Angaben für die relevante Teilpopulation der Patienten ohne ICS-Behandlung liegen lediglich für die Merkmale COPD-Stufe und Anzahl der Exazerbationen im Vorjahr vor. Da die Angaben zu Alter, Geschlecht, COPD-Erkrankungsdauer, Raucherstatus, Packungsjahre und Therapieabbrecher für die relevante Teilpopulation nicht vorliegen, werden in diesen Fällen in Abschnitt 2.3.2 die Angaben der Gesamtpopulation dargestellt.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-G) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 (Anhang 4-F).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt.

Da die vom pU betrachteten Endpunkte Krankenhausaufenthalte und Spirometrie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden (Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3), erfolgt an dieser Stelle keine Kommentierung der Bewertung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte. Gleiches gilt für die Gesamtrate der UE, da diese lediglich deskriptiv dargestellt wird.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte auf Basis der Gesamtpopulation der Studie QUANTIFY. Für die Nutzenbewertung wird aber lediglich die relevante Teilpopulation herangezogen, weswegen das Verzerrungspotenzial nachträglich bewertet und für alle Endpunkte als niedrig eingestuft wurde.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Im Folgenden werden alle im Dossier (Modul 4) dargestellten Endpunkte gelistet. Dabei wird der Einschluss bzw. Nichteinschluss der vom pU dargestellten Endpunkte in die vorliegende Nutzenbewertung dargelegt.

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen
- COPD-bedingte Todesfälle: nicht eingeschlossen

Der pU stellt sowohl die Anzahl der Todesfälle insgesamt wie auch die der COPD-bedingten Todesfälle dar. COPD-bedingte Todesfälle wurden in Abweichung vom Vorgehen des pU nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt, da die Betrachtung von krankheitsbedingten Todesfällen allenfalls zur Erforschung einer der möglichen Ursachen einer erhöhten Gesamtmortalität, der primär patientenrelevanten Auswertung, dient.

Morbidität

- Transition Dyspnea Index (TDI): eingeschlossen

Der TDI misst die Ausprägung des COPD-Hauptsymptoms Dyspnoe anhand von 3 Subskalen, die Werte von -3 bis +3 annehmen können. Ein Wert von 1 bedeutet eine geringe Verbesserung gegenüber dem mit dem Baseline Dyspnea Index (BDI) erhobenen Zustand zu Studienbeginn und bedeutet, dass z. B. der Patient eine Arbeit nun mit deutlich größerer Anstrengung aufnehmen kann, ohne außer Atem zu geraten. Der daraus resultierende Summenscore wird als Focal Score bezeichnet. Der pU stellt für den TDI sowohl Auswertungen der Mittelwertsdifferenz des TDI Focal Scores zu Studienende als auch Responderanalysen dar. Die Mittelwertsdifferenz des TDI Focal Score fließt nicht in die Bewertung ein. Abweichend vom Vorgehen des pU wird nur die Responderanalyse eingeschlossen, da diese eine Einschätzung der Relevanz des Effekts erlaubt. Wie im Dossier

wird als Responsekriterium ein Wert des Focal Score von ≥ 1 verwendet, da es sich um einen validierten Wert handelt [13].

- COPD Assessment Test (CAT): eingeschlossen

Der pU stellt für den CAT sowohl Auswertungen zur mittleren Veränderung der Gesamtpunktzahl im Vergleich zur Baseline als auch Responderanalysen dar. Die mittlere Änderung des CAT-Summscores fließt nicht in die Bewertung ein. Abweichend vom Vorgehen des pU wird nur die Responderanalyse eingeschlossen, da diese eine Einschätzung der Relevanz des Effekts erlaubt. Wie im Dossier wird als Responsekriterium eine Reduktion des Summscores von mindestens 2 Punkten verwendet, da es sich um einen validierten Wert handelt [14].

- Exazerbationen: eingeschlossen

Für die Nutzenbewertung werden die in Modul 4 des Dossiers dargestellten Auswertungen zu Exazerbationen als relevant eingestuft, und zwar getrennt für moderate und schwere Exazerbationen. Exazerbationen sind als eine akute Verschlechterung der COPD-Hauptsymptome definiert. Eine genaue Beschreibung der Operationalisierung findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 in Modul 4 des Dossiers. Im Unterschied zu moderaten Exazerbationen sind schwere Exazerbationen durch die Notwendigkeit einer Hospitalisierung für mindestens 24 Stunden operationalisiert. Eine gemeinsame Auswertung moderater und schwerer Exazerbationen wird in Abweichung vom Vorgehen des pU als nicht sinnvoll erachtet, da die Kombination unterschiedlicher Schweregrade in einem Endpunkt schwer interpretierbar ist. Beispielsweise war im vorliegenden Fall die Effektrichtung gegenläufig. Für die Auswertung der Zeit bis zur ersten moderaten Exazerbation bzw. der Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation lagen keine Daten für die relevante Teilpopulation vor, daher konnte lediglich der Anteil der Patienten mit Exazerbation in die Nutzenbewertung einfließen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- St. George's Respiratory Questionnaire COPD: eingeschlossen

Beim SGRQ-C handelt es sich um ein Selbsterhebungsinstrument zur Messung der Lebensqualität von Patienten mit COPD. Der pU stellt sowohl Auswertungen zur mittleren Veränderung des Gesamtscore im Vergleich zur Baseline als auch Responderanalysen dar. Die mittlere Änderung des SGRQ-C-Gesamtscores fließt nicht in die Bewertung ein. Abweichend vom Vorgehen des pU wird nur die Responderanalyse eingeschlossen, da diese eine Einschätzung der Relevanz des Effekts erlaubt. Wie im Dossier wird als Responsekriterium eine Reduktion des Gesamtscores von mindestens 4 Punkten verwendet, da es sich um einen validierten Wert handelt [15].

Spirometrie-Endpunkte (supportiv)

- forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV₁): nicht eingeschlossen
- forcierte Vitalkapazität (FVC): nicht eingeschlossen

Die Lungenfunktionswerte FEV₁ und FVC, die auch vom pU lediglich „supportiv“ dargestellt werden, finden als nicht patientenrelevante Endpunkte keine Berücksichtigung in der Nutzenbewertung.

Nebenwirkungen

Für die Nebenwirkungen liefert der pU die folgenden Operationalisierungen.

- Gesamtrate UE: ergänzend dargestellt

Abweichend vom Vorgehen des pU werden die Ergebnisse zur Gesamtrate UE nur ergänzend ohne Effektschätzer dargestellt und fließen nicht in die Bewertung ein, da auch nicht patientenrelevante Ereignisse enthalten sind.

- Gesamtrate SUE: eingeschlossen
- Abbrüche wegen UE: eingeschlossen
- Anzahl Patienten mit relevanten UE: nicht eingeschlossen

Abweichend von Abschnitt 4.3.1.3.1.6 von Modul 4 des Dossiers werden in der vorliegenden Nutzenbewertung jeweils die Ereignisse exklusive Exazerbationen dargestellt, da diese bereits in einem separaten Endpunkt erfasst werden und zudem eher den Nutzen als Nebenwirkungen abbilden.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Im Dossier werden Daten zu diversen einzelnen unerwünschten Ereignissen angeführt, die im Risk-Management-Plan genannt sind. Da keine entsprechenden Auswertungen innerhalb der relevanten Teilpopulation vorlagen, wurden spezifische UE nicht betrachtet.

- Krankenhausaufenthalte jedweder Ursache: nicht eingeschlossen

Krankenhausaufenthalte jedweder Ursache wurden abweichend vom Vorgehen des pU nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da Krankenhausaufenthalte zum einen als SUE, zum anderen als schwere Exazerbationen bereits berücksichtigt werden.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Da keine Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für die relevante Teilpopulation dargestellt wurden, werden die Ergebnisse zu Subgruppenanalysen nicht kommentiert.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Die Aussagekraft der Nachweise bestimmt die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Hierzu können Kategorien wie Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt herangezogen werden, welche je nach Datenlage angewendet werden [5].

Der pU sieht aufgrund des Vorliegens der Evidenzstufe 1b (ein RCT), des jeweils niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene, der Fallzahl und Studiendauer, der Validität und Patientenrelevanz aller von ihm eingeschlossenen Endpunkte sowie der für Deutschland repräsentativen Studienpopulation die Aussagekraft der Ergebnisse als „sehr hoch“ an.

Wie in Abschnitt 2.7.2.3.2 dargestellt, weicht die Einschätzung der Relevanz der Gesamtpopulation der eingereichten Studie QUANTIFY von der des pU ab. Es werden 41 % der Studienteilnehmer als nicht relevant für die Nutzenbewertung eingestuft, da die Teilnehmer mit ICS-Behandlung nicht entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden.

Bei der Bewertung der relevanten Teilpopulation der Patienten ohne ICS-Behandlung wird der Einschätzung des pU zur Aussagekraft der Ergebnisse hinsichtlich Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der eingeschlossenen Endpunkte gefolgt.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Aus den von ihm dargestellten Studienergebnissen leitet der pU einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium plus Formoterol für Patienten der COPD-Schweregradstufen II und III ab. Wesentliche Grundlage für seine Einschätzung ist der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Indacaterol/Glycopyrronium beim Endpunkt TDI. Des Weiteren führt er den „Trend zur Überlegenheit“ beim Endpunkt CAT an. Zudem stellt er fest, dass sich keine Effektmodifikation durch Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere zeige.

Für Patienten mit COPD-Stufe IV leitet der pU einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab, für die er jedoch keine Daten vorgelegt hat. Da die Atemnot der Patienten mit COPD der Stufe IV verglichen mit solchen der Stufe III zunehme, geht er jedoch davon aus, dass auch diese Patienten von einer Therapie mit Indacaterol/Glycopyrronium maßgeblich profitieren. Das Ausmaß des Therapieerfolges lasse sich jedoch aufgrund des fehlenden direkten Vergleichs nicht quantifizieren.

Dem Vorgehen des pU, dass aus den Ergebnissen einer RCT lediglich ein Hinweis und kein Beleg abgeleitet werden kann, wird gefolgt. In Abweichung von der Einschätzung des pU wurden aber, wie in Abschnitt 2.7.2.3.2 dargestellt, die Teilnehmer mit ICS-Behandlung als nicht für die Bewertung relevant eingestuft, da diese nicht entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden. Daher wurde lediglich die verbleibende relevante Teilpopulation der Patienten mit COPD-Stufe II oder III ohne ICS-Behandlung betrachtet. In Verbindung mit einem Hinweis auf Effektmodifikation zwischen den Subgruppen der COPD-Stufen II und III beim Endpunkt TDI wurde für die Patienten der COPD-Stufe III mit höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und für Patienten der COPD-Stufe II einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.

Die detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier des pU wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU zieht im Rahmen der Nutzenbewertung keine Ergebnisse zu Surrogatendpunkten heran. Die dargestellten Surrogatendpunkte der spirometrischen Untersuchung werden vom pU lediglich unterstützend dargestellt und im Rahmen der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die COPD stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Das Anwendungsgebiet umfasst gemäß der Fachinformation alle Stufen der COPD (Stufen I bis IV) bei Erwachsenen [3]. Da die letztgültige Version der NVL COPD empfiehlt, nur bei Patienten mit COPD der Stufen II bis IV langwirksame Bronchodilatoren dauerhaft einzusetzen, sollen laut dem pU die Zielpopulation lediglich Erwachsene mit COPD der Stufen II bis IV bilden. Das Vorgehen des pU, Patienten mit leichter COPD (Stufe I) nicht zu berücksichtigen, ist nachvollziehbar (siehe Abschnitt 2.7.1). Für die Patienten mit leichter COPD (Stufe I) legt der G-BA zudem keine zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Der G-BA legt für die medikamentöse Dauertherapie ab der Stufe II langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder Tiotropium als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Bei den COPD-Stufen III und IV mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr sollten zusätzlich inhalative Kortikosteroide eingesetzt werden. Der pU wählt Tiotropium plus Formoterol als zweckmäßige Vergleichstherapie.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass der duale Wirkansatz von Indacaterol/Glycopyrronium die Anzahl an Exazerbationen reduziere, während die nur einmal tägliche Anwendung die Adhärenz erhöhe.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der deutsche Teil der BOLD-Studie stellt die Grundlage für die Hochrechnung des pU zur Ermittlung der Zielpopulation dar [16]. In dieser Studie wurde im Jahr 2005 im Raum Hannover eine repräsentative Stichprobe von 683 Probanden im Alter von ≥ 40 Jahren u. a. mittels einer Spirometrie untersucht. Die Studie ergab eine Prävalenz für COPD der Stufen I bis IV von 13,2 %, davon fallen 5,8 % auf die Stufen II bis IV. Die letztere multipliziert der pU mit dem Anteil der Bevölkerung im Alter von ≥ 40 Jahren und dem Anteil der GKV-Versicherten. Die Anzahl der Bevölkerung im Alter von ≥ 40 Jahren liegt im Jahr 2010 laut Statistischem Bundesamt bei 46 925 420 Personen in Deutschland [17]. Der pU geht davon aus, dass circa 86,7 % der Patienten in der GKV versichert sind. Somit ergeben sich laut pU 2 359 628 GKV-Patienten mit COPD der Stufen II bis IV. Der pU sieht diesen Wert als untere Grenze der Zielpopulation an, da die Berechnung die Prävalenz des Jahres 2005 berücksichtigt sowie Patienten im Alter von < 40 Jahren fehlen.

Bei der Herleitung der oberen Grenze der Zielpopulation hat der pU zusätzlich die COPD-Prävalenz bei den unter 40-Jährigen geschätzt. Ein systematisches Review von Halbert et al. schätzt die Prävalenz von COPD (Stufen I bis IV) bei unter 40-Jährigen auf 3,1 % [18]. Laut Statistisches Bundesamt liegt die Zahl der unter 40-Jährigen bei 34 826 182 Personen [17]. Der pU nimmt an, dass sich die Verteilung der Prävalenz auf die Stufen I bis IV analog zu der Verteilung bei den Patienten im Alter von ≥ 40 Jahren verhält. Somit ergeben sich laut pU 2 949 660 GKV-Patienten mit COPD der Stufen II bis IV als obere Grenze der Zielpopulation unter der Annahme, dass die COPD-Prävalenz (Stufen I bis IV) über die Jahre 2005 bis 2010 bei Personen im Alter von ≥ 40 Jahren um einen Prozentpunkt gestiegen ist.

Bewertung des Instituts

Der pU geht bei der Ermittlung der Zielpopulation nachvollziehbar vor. Anzumerken ist, dass die Prävalenz bei Personen im Alter von ≥ 40 Jahren, die anhand des deutschen Teils der BOLD-Studie ermittelt wurde, Unsicherheit aufweist. Die Stichprobe der Studie ist klein und regional begrenzt (683 Probanden, Raum Hannover). Auch in dem vom pU verwendeten systematischen Review wurden keine gesamtdeutschen Daten zur Ermittlung der Prävalenz herangezogen. Somit ist aufgrund der regionalen Unterschiede die vom pU verwendete Prävalenz mit großer Unsicherheit behaftet. Darüber hinaus trifft der pU die Annahme, dass sich die Verteilung der Prävalenz auf die COPD-Stufen I bis IV bei unter 40-Jährigen analog zu der Verteilung bei den Patienten im Alter von ≥ 40 Jahren verhält. Zudem begründet der pU die Annahme der Prävalenzsteigerung über die Jahre 2005 bis 2010 um lediglich einen Prozentpunkt nicht. Für die Inzidenz konnte der pU keine Angaben identifizieren.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU geht davon aus, dass die Zielpopulation in den nächsten Jahren zunimmt. Dies ist aufgrund des demografischen Wandels und der hohen Korrelation zwischen dem Alter und dem Krankheitsauftreten plausibel und nachvollziehbar. Jedoch könnte beispielsweise die Veränderung des Rauchverhaltens der nachrückenden Kohorten auch zu einem Rückgang der Prävalenz und Inzidenz führen.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Der pU reklamiert einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für die gesamte GKV-Zielpopulation. Das Ergebnis der Nutzenbewertung identifizierte jedoch 4 Patientengruppen, für die unterschiedliche Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens zu treffen sind (siehe Abschnitt 2.5). Dies sind (i) COPD-Patienten der Stufe II, (ii) COPD-Patienten der Stufe III mit höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr, (iii) COPD-Patienten der Stufe IV mit höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr sowie (iv) COPD-Patienten der Stufen III und IV mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr.

Ausschließlich zur ersten Subgruppe (i) liegen aussagekräftige Angaben im Dossier vor. Zur Schätzung der Anzahl der Zielpopulation für die anderen 3 Subgruppen durch das Institut wurden zum einen auf Grund der Zusammenfassung der COPD Stufen III und IV in der

BOLD-Studie, Angaben zum Anteil der beiden einzelnen COPD-Stufen an der Gesamtgruppe der Patienten in Stufe III und IV benötigt. Hierzu wurde hilfsweise eine Prävalenzschätzung für die Niederlande herangezogen [19]. Der Anteil der Patienten mit COPD Stufe III an der Gruppe der Patienten mit COPD Stufe III und IV beträgt 89 %. Ausgehend von der im Rahmen der BOLD-Studie ermittelten Prävalenz von 0,8 % für die Stufen III und IV, ergibt sich eine Prävalenz für Deutschland von 0,7 % für COPD Stufe III und von 0,1 % für die COPD-Stufe IV. Da keine Angaben zur Anzahl der Patienten mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr generiert werden konnten, wurde die Anzahl der Patienten mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr mit dem Anteil der Patienten mit ICS-Behandlung für die Stufen III und IV gleichgesetzt. Ergebnissen aus dem Disease-Management-Programm COPD in der Region Nordrhein lässt sich entnehmen, dass in COPD-Stufe III 55,4 % und in COPD-Stufe IV 63,8 % der Patienten eine ICS-Behandlung erhalten [20].

Damit unterteilen sich Patienten der Zielpopulation in 2 034 162 bis 2 542 810 Patienten mit COPD der Stufe II.

Von den COPD-Patienten mit höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr sind 127 013 bis 158 773 der Stufe III und, 14 727 bis 18 410 der Stufe IV zuzuordnen.

183 726 bis 2 29 667 Patienten sind an COPD der Stufe III oder IV erkrankt und haben mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fach- und Gebrauchsinformationen [3,21,22].

3.2.2 Verbrauch

Den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient gibt der pU basierend auf den Fach- und Gebrauchsinformationen korrekt an [3,21,22].

3.2.3 Kosten

Die Kosten von Indacaterol/Glycopyrronium sowie von Tiotropium plus Formoterol stellt der pU nachvollziehbar dar. Für die Add-on-Therapie mit ICS bei bestimmten Patientengruppen gibt der pU keine Kosten an, da diese Kosten sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen. Auf Grund der Identifikation von Subgruppen in Rahmen der Nutzenbewertung nimmt das Institut eine Ermittlung der Kosten

der Add-on-Therapie mit ICS vor. Hierzu wird stellvertretend für die ICS-Behandlung der Wirkstoff Budesonid für die Kostenermittlung herangezogen.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Der pU gibt nachvollziehbar an, dass keine Kosten regelhaft für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind für Indacaterol/Glycopyrronium mit 851,26 € sowie für Tiotropium (612,95 €) plus Formoterol (374,69 €) mit insgesamt 987,64 € korrekt.

Für die Gabe von Budesonid im Rahmen der ICS-Behandlung wurden Jahrestherapiekosten von 120,38 € ermittelt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht für 3 bis 5 Jahre nach der Zulassung von Indacaterol/Glycopyrronium von einem Versorgungsanteil von 9 bis 10 % aus. Dies entspricht etwa 250 000 bis 270 000 Patienten.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU definierte Zielpopulation basiert auf den Empfehlungen der letztgültigen Version der NVL COPD, d. h. COPD-Patienten der Stufen II bis IV, und nicht auf der Fachinformation, d. h. COPD-Patienten der Stufen I bis IV. Die vom pU angegebene Spanne für die GKV-Zielpopulation ist in ihrer Größenordnung plausibel, aber mit Unsicherheit behaftet.

Der pU wählt Tiotropium plus Formoterol als zweckmäßige Vergleichstherapie. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind für Indacaterol/Glycopyrronium sowie für Tiotropium und Formoterol korrekt. Zu den Jahrestherapiekosten von Salmeterol macht der pU keine Angaben.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Der pU beschreibt in nachvollziehbarer Weise den Wirkmechanismus und die Anwendung von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zu anderen in Deutschland für die Therapie von COPD zugelassenen Arzneimitteln.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet von Indacaterol/Glycopyrronium in Deutschland entsprechen der Fachinformation. Auch der internationale Zulassungsstatus ist dargestellt. Es lagen in dem für die vorliegende Bewertung relevanten Anwendungsgebiet keine Zulassungen vor, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die vom pU in Abschnitt 3.4 von Modul 3 des Dossiers beschriebenen Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind im Abgleich mit den geforderten Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan [23,24]) vollständig.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Indacaterol/Glycopyrronium ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium werden getrennt nach Subgruppen dargestellt. Tabelle 16 stellt das Ergebnis der Dossierbewertung dar.

Tabelle 16: Indacaterol/Glycopyrronium: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet		Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II		LABA (Formoterol , Salmeterol) und /oder LAMA (Tiotropiumbromid)	Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Ausmaß: gering)
Erwachsene Patienten mit COPD und höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr	COPD Stufe III	LABA (Formoterol , Salmeterol) und /oder LAMA (Tiotropiumbromid)	Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß: gering)
	COPD Stufe IV	LABA (Formoterol , Salmeterol) und /oder LAMA (Tiotropiumbromid)	Zusatznutzen nicht belegt
Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr		LABA (Formoterol , Salmeterol) und /oder LAMA (Tiotropiumbromid) und zusätzlich inhalative Corticosteroide	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: long-acting beta2-agonist (langwirksame Beta-2-Sympathomimetika); LAMA: long-acting muscarinic antagonist (langwirksame Anticholinergika)</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts	
Indacaterol/ Glycopyrronium	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II	2 034 162-2 542 810 ^a	Die Ergebnisse der Nutzenbewertung machen eine vom pU abweichende, Aufteilung der Zielpopulation in Patientengruppen notwendig. Zu dieser Aufteilung fehlen aussagkräftige Angaben im Dossier. Die hier aufgeführten Angaben sind mit hoher Unsicherheit behaftet, da u.a. zur Ermittlung Daten aus den Niederlanden herangezogen wurden. Der Anteil der Patienten mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr ist etwas überschätzt, das die verwendeten Anteile eine selektierte (DMP-Teilnehmer) sowie regional spezifischen Patientengruppe betreffen.	
	Erwachsene Patienten mit COPD und höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr	Patienten COPD Stufe III		127 013-158 773 ^b
		Patienten COPD Stufe IV		14 727-18 410 ^b
	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr			183 726-2 29 667 ^b
<p>a: Angaben des pU b: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, GKV: gesetzliche Krankenversicherung, NVL: Nationale Versorgungsleitlinie, DMP: Disease-Management-Programm; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>				

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Der pU wählt Tiotropium plus Formoterol als zweckmäßige Vergleichstherapie. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind für Indacaterol/Glycopyrronium sowie für Tiotropium und Formoterol korrekt.

Tabelle 18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar des Instituts	
Indacaterol/ Glycopyrronium	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II	851,26 ^a	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind korrekt. Die Ergebnisse der Nutzenbewertung machen eine vom pU abweichende Aufteilung der Zielpopulation in Patientengruppen notwendig. In Folge dieser Subgruppenbildung wurde bei Patienten mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr zusätzlich noch die Kosten für die Behandlung mit Budesonid (120,38 €) berücksichtigt.	
	Erwachsene Patienten mit COPD und höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr	Patienten COPD Stufe III		851,26 ^a
		Patienten COPD Stufe IV		851,26 ^a
	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr	971,64 ^b		
LABA (Formoterol , Salmeterol) und /oder LAMA (Tiotropiumbromid)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II	987,64 ^a	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient (d. h. die Addition von Tiotropium mit 612,95 € plus Formoterol mit 374,69 €) sind korrekt. Die Ergebnisse der Nutzenbewertung machen eine vom pU abweichende Aufteilung der Zielpopulation in Patientengruppen notwendig. In Folge dieser Subgruppenbildung wurde bei Patienten mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr zusätzlich noch die Kosten für die Behandlung mit Budesonid (120,38 €) berücksichtigt. Zu den Jahrestherapiekosten von Salmeterol macht der pU keine Angaben.	
	Erwachsene Patienten mit COPD und höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr	Patienten COPD Stufe III		987,64 ^a
		Patienten COPD Stufe IV		987,64 ^a
	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr	1108,02 ^b		
<p>a: Angaben des pU b: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, GKV: gesetzliche Krankenversicherung, NVL: Nationale Versorgungsleitlinie, pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>				

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Aufgrund fehlender Daten sollte Ultibro® Breezhaler® nicht zur Behandlung von Asthma angewendet werden.“

Ultibro® Breezhaler® ist nicht für die Behandlung akuter Bronchospasmus-Anfälle angezeigt.

Es wurden unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktionen nach der Anwendung von Indacaterol berichtet. Falls Anzeichen auftreten, die auf eine allergische Reaktion hindeuten, muss die Behandlung sofort abgesetzt und eine Alternativbehandlung eingeleitet werden.

In klinischen Studien mit Ultibro® Breezhaler® wurden keine Fälle von paradoxem Bronchospasmus beobachtet, jedoch unter anderen Inhalationstherapien; diese können lebensbedrohlich sein. Sollte ein paradoxer Bronchospasmus auftreten, muss die Behandlung sofort abgesetzt und eine Alternativbehandlung eingeleitet werden.

Ultibro® Breezhaler® ist bei Patienten mit Engwinkelglaukom, mit Harnverhalt sowie bei Patienten mit Krampfanfällen oder Hyperthyreose und bei Patienten, die auf beta-2-adrenerge Agonisten besonders empfindlich reagieren, mit Vorsicht anzuwenden.

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung war eine moderate mittlere Erhöhung der systemischen Gesamtexposition (AUC_{last}) gegenüber Glycopyrronium bis auf das 1,4-Fache, bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate unter 30 ml/min/1,73 m²) bis auf das 2,2-Fache zu beobachten. Bei diesen Patienten ist Ultibro® Breezhaler® nur anzuwenden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

Ultibro® Breezhaler® sollte bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit Vorsicht eingesetzt werden. Beta-2-adrenerge Agonisten können bei manchen Patienten das Herz-Kreislauf-System in klinisch relevanter Art (Anstieg der Pulsfrequenz, des Blutdrucks oder andere Symptome) beeinflussen. Wenn solche Effekte bei diesem Arzneimittel auftreten, kann es notwendig sein, die Behandlung abzusetzen. Beta-adrenerge Agonisten können Veränderungen des EKG-Musters verursachen, z.B. Abflachung der T-Welle, Verlängerung des QT-Intervalls, ST-Streckensenkung. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht geklärt. Ultibro® Breezhaler® ist bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Verlängerung des QT-Intervalls oder mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall beeinflussen sowie Patienten mit instabiler ischämischer Herzerkrankung,

linksventrikulärer Herzinsuffizienz, früherem Myokardinfarkt, Arrhythmien (mit Ausnahme von chronisch stabilem Vorhofflimmern), früherem Long-QT-Syndrom oder verlängerter QT-Zeit nach der Fridericia-Methode (> 450 ms) mit Vorsicht einzusetzen.

Beta-2-adrenerge Agonisten können bei manchen Patienten eine signifikante Hypokaliämie verursachen, die möglicherweise unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen verursachen kann. In klinischen Studien mit Ultibro® Breezhaler® wurden bei der empfohlenen therapeutischen Dosis keine klinisch relevanten Auswirkungen einer Hypokaliämie beobachtet.

Die Inhalation hoher Dosen beta-2-adrenerger Agonisten kann möglicherweise zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels führen. Bei Patienten mit Diabetes sollte der Blutzuckerspiegel nach Beginn der Behandlung mit Ultibro® Breezhaler® engmaschiger überwacht werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt Teil 1 2010; (68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 26.11.2013 [Zugriff: 21.01.2014]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-803/VerfO_2013-04-18_2013-11-26.pdf.
3. Novartis Pharma. Ultibro Breezhaler: Fachinformation [online]. 09.2013 [Zugriff: 21.01.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1. Köln: IQWiG; 2013. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
6. Abholz HH, Gillissen A, Magnussen H, Schott G, Schultz K, Ukena D et al. Nationale VersorgungsLeitlinie COPD: Langfassung; Version 1.9 [online]. 01.2012 [Zugriff: 12.11.2013]. URL: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl-copd-lang-1.9.pdf>.
7. Food and Drug Administration. Guidance for industry: chronic obstructive pulmonary disease; developing drugs for treatment; draft guidance [online]. 11.2007 [Zugriff: 21.01.2014]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071575.pdf>.
8. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [online]. 21.06.2012 [Zugriff: 21.01.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500130880.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [online]. 2010 [Zugriff: 21.01.2014]. URL: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLDReport_April112011.pdf.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tiotropiumbromid bei COPD: Abschlussbericht; Auftrag A05-18 [online]. 26.06.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 137). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-18_Abschlussbericht_Tiotropiumbromid-bei-COPD.pdf.

11. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, Van der Molen T et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011; 155(3): 179-191.
12. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320(7245): 1297-1303.
13. Mahler DA, Witek TJ Jr. The MCID of the transition dyspnea index is a total score of one unit. *COPD* 2005; 2(1): 99-103.
14. Dodd JW, Hogg L, Nolan J, Jefford H, Grant A, Lord VM et al. The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation; a multicentre, prospective study. *Thorax* 2011; 66(5): 425-429.
15. Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD* 2005; 2(1): 75-79.
16. Geldmacher H, Biller H, Herbst A, Urbanski K, Allison M, Buist AS et al. Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland: Ergebnisse der BOLD-Studie. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133(50): 2609-2614.
17. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Altersgruppen: Deutschland [online]. [Zugriff: 21.01.2014]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/Indikatoren/LangeReihen/Bevoelkerung/lrbev01.html>.
18. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28(3): 523-532.
19. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Schermer TRJ, Hesselink AE, Rutten-van Mülken MPMH. Severity distribution of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Dutch general practice. *Respir Med* 2006; 100(1): 83-86.
20. Kretschman J, Hagen B, Altenhofen L, Weber A, Gross S. Werden bei COPD-Patienten Stufenpläne der Medikation in Abhängigkeit vom Grad der Obstruktion umgesetzt? Ergebnisse aus dem Disease Management Programm (DMP) COPD in der Region Nordrhein [online]. In: 10. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung; 18. GAA-Jahrestagung; 20.-22.10.2011; Köln, Deutschland. 12.10.2011 [Zugriff: 17.01.2013]. URL: <http://www.egms.de/static/en/meetings/dkvvf2011/11dkvvf245.shtml>.
21. Boehringer Ingelheim. Spiriva 18 Mikrogramm: Fachinformation [online]. 08.2012 [Zugriff: 12.11.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Novartis Pharma. Foradil P: Fachinformation [online]. 04.2013 [Zugriff: 21.01.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

23. Novartis. Indacaterol maleate/glycopyrronium bromide QVA149: Ultibro Breezhaler/Xoterna Breezhaler; EU safety risk management plan [unveröffentlicht]. 2013.
24. European Medicines Agency. Ultibro Breezhaler: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 03.10.2013. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002679/WC500151255.pdf.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Wagner, Thomas O. F.	nein	ja / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Die Bewertung sollte zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt werden. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁴, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

⁴ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁴, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?