

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol

Vom 16. August 2018

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
	2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (Trelegy Ellipta®) gemäß Fachinformation...3	
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	5
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
	2.4 Therapiekosten	13
3.	Bürokratiekosten	18
4.	Verfahrensablauf	18

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen der Wirkstoffkombination Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol ist der 1. März 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 26. Februar 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juni 2018 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik

gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (Trelegy Ellipta®) gemäß Fachinformation

Trelegy Ellipta ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Corticosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind (zu den Wirkungen hinsichtlich Symptomkontrolle siehe Abschnitt 5.1).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombinationstherapie aus inhalativen Corticosteroiden (ICS) und langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) nicht ausreichend eingestellt sind, ist:

- eine patientenindividuelle Therapieoptimierung - unter Berücksichtigung der Vortherapie - mit einem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) und einem langwirksamen Anticholinergika (LAMA) und ggf. einem inhalativen Corticosteroid (ICS)

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Für die Behandlung von Patienten mit COPD grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe der unterschiedlichen Wirkstoffklassen:

- Selektive Beta-2-Sympathomimetika: Formoterol, Indacaterol, Salbutamol, Salmeterol, Olodaterol, Vilanterol, Fenoterol, Bambuterol, Clenbuterol, Terbutamol, Reproterol
- Anticholinergika: Acclidinium, Glycopyrronium, Ipratropium, Tiotropium, Umeclidinium
- Corticosteroide: Beclometason, Budesonid, Fluticason, Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison, Triamcinolon
- Xanthine: Aminophyllin, Theophyllin
- Phosphodiesterase-Inhibitoren: Roflumilast

Für unterschiedliche Wirkstoffkombinationen aus langwirksamen selektiven Beta-2-Sympathomimetika (LABA), langwirksamen Anticholinergika (LAMA) sowie inhalativen Corticosteroiden (ICS) stehen verschiedene Kombinationspräparate zur Verfügung. Zudem sind nicht alle Einzelwirkstoffe in einem Monopräparat, sondern nur in einem fixen Kombinationspräparat verfügbar.

Die Zulassungen der Arzneimittel sind zu beachten.

zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Indacaterol/Glycopyrronium: Beschluss vom 8. Mai 2014 (Für Patienten in Stufe II: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; für Patienten in Stufe III mit 1 Exazerbation pro Jahr: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen; für alle weiteren Patienten: Zusatznutzen ist nicht belegt)
- Olodaterol: Beschluss vom 17. Juli 2014 (Zusatznutzen gilt als nicht belegt Festbetragsgruppenbildung „Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral“, Gruppe 1, in Stufe 2)
- Umeclidinium/ Vilanterol: Beschluss vom 8. Januar 2015 (Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt)
- Acclidiniumbromid/Formoterol – Beschluss vom 16. Juli 2015 (Für Patienten in Stufe II: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen; für Patienten in Stufe III mit 1 Exazerbation pro Jahr: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen; für alle weiteren Patienten: Zusatznutzen ist nicht belegt)
- Tiotropium/Olodaterol: Beschluss vom 4. Februar 2016 (Für Patienten ab einem mittleren Schweregrad: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen; für Patienten mit darüber hinausgehendem Schweregrad und ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen)
- Acclidiniumbromid: Beschluss vom 7. April 2016 (Für Patienten in Stufe II: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; für Patienten in Stufe III mit < 2 Exazerbation pro Jahr: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen; für alle weiteren Patienten: Zusatznutzen gilt als nicht belegt)
- Umeclidinium: Beschluss vom 21. Juli 2016 (Zusatznutzen ist nicht belegt)

Es liegt ein IQWiG Abschlussbericht zu Tiotropiumbromid vor (IQWiG Bericht A05-18 vom 26.06.2012).

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Die Dreifachkombination Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus einem ICS und einem LABA nicht ausreichend eingestellt sind. Es wird demnach davon ausgegangen, dass die Patienten, für die die Wirkstoffkombination infrage kommt, weiterhin Symptome (einschließlich Exazerbationen) aufweisen.

Für Patienten, die mit der vorangegangenen Therapie aus ICS und LABA nicht ausreichend therapiert werden konnten und weiterhin Symptome (einschließlich Exazerbationen) aufweisen, wäre anhand der derzeitigen Therapieempfehlungen als Eskalation sowohl die Umstellung auf eine Zweifachkombination aus LABA und LAMA als auch eine Dreifachkombination aus LABA und LAMA und ICS möglich.

Da es unter ICS häufiger Berichte von unerwünschten Ereignissen (insbesondere Pneumonien) gibt, werden Empfehlungen zur Verwendung von ICS in der Langzeittherapie eher zurückhaltend formuliert. Bei Patienten mit COPD sind jedoch die Auswirkungen des Absetzens von ICS auf Symptomatik, Lungenfunktion und Exazerbationsfrequenz in den Studien sowie in den Leitlinienempfehlungen nicht eindeutig beschrieben. Liegen Anhaltspunkte für eine Asthmakomponente bzw. ein Asthma-COPD *Overlap Syndrom* (ACOS) vor, sollte ICS – auch gemäß der klinischen Experten – beibehalten werden. Vor diesem Hintergrund ist über die Gabe von ICS patientenindividuell zu entscheiden.

Kurzwirksame Bronchodilatoren sollen in der Regel nur bei Bedarf eingesetzt werden und sind bei jedem Schweregrad der COPD als Begleitmedikation einsetzbar. Xanthine, wie beispielsweise Theophyllin, haben eine relativ geringe therapeutische Breite und stellen nicht regelhaft einen Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Behandlung der COPD dar.

Des Weiteren ist der Phosphodiesterase-Inhibitor Roflumilast für die Behandlung von Patienten mit schwerer COPD (FEV1 < 50 %) und chronischer Bronchitis sowie einer Historie von häufigen Exazerbationen zugelassen. Roflumilast kann ggf. bei Patienten, die im Rahmen einer Therapieoptimierung weitere Symptome aufweisen (z. B. häufige Exazerbationen), erwogen werden.

Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie einer COPD, wenn noch die Option einer Therapieoptimierung besteht, entspricht nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Auswahl der Therapie obliegt grundsätzlich der Entscheidung des Arztes unter Abwägung patientenindividueller Voraussetzungen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens für die Nutzenbewertung von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol die Ergebnisse der zulassungskonformen Teilpopulationen der Studien IMPACT und 200812 vorgelegt. Darüber hinaus wurde ein indirekter Vergleich vorgelegt, der die Dreifachkombination

Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (Studien IMPACT und FULFIL) mit der Dreifachkombination Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (Studie TRILOGY) vergleicht.

Studie IMPACT

Die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie IMPACT wurde zwischen 06/2014 und 07/2017 durchgeführt und untersuchte die jeweils einmal tägliche inhalative Gabe der Dreifachfixkombination Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) im Vergleich zu der Zweifachfixkombination Fluticasonfuroat/Vilanterol (FF/VI) und der Zweifachfixkombination Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI) bei Patienten mit COPD. Laut Einschlusskriterien wurden Patienten ab 40 Jahren mit bestätigter und symptomatischer COPD eingeschlossen, für die eine Raucheranamnese von mindestens 10 Packungsjahren bestand. Für diese Patienten mussten innerhalb der letzten 12 Monate vor Screening moderate und/oder schwere Exazerbationen dokumentiert worden sein. Die eingeschlossenen Patienten wiesen trotz einer COPD-Erhaltungstherapie von mindestens drei Monaten vor Studieneinschluss eine moderate bis sehr schwere Atemwegsobstruktion (Schweregrade 2 bis 4 nach GOLD²) auf.

Die Studie IMPACT umfasste eine 2-wöchige Run-in-Phase, in der die COPD-Erhaltungstherapie beibehalten wurde, die randomisierte Behandlungsphase von 52 Wochen und eine Nachbeobachtungsphase von 7 Tagen. Insgesamt wurden 10.367 Patienten auf die drei Arme randomisiert (2:2:1): 4.155 Patienten auf den FF/UMEC/VI-Arm, 4.139 Patienten auf den FF/VI-Arm und 2.073 Patienten auf den UMEC/VI-Arm. Die Kombination FF/VI (ICS/LABA) ist nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst, aus dem Grund ist für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung von FF/UMEC/VI der dritte Studienarm nicht relevant. Im Studienverlauf war eine kurzzeitige Behandlung (≤ 14 Tage) von Exazerbationen oder einer Pneumonie mit systemischen Corticosteroiden, Antibiotika oder nach Ermessen des Arztes mit weiteren COPD-Medikamenten möglich und zusätzlich der Einsatz von Salbutamol als Notfallmedikation erlaubt.

Entsprechend dem Anwendungsbiet von FF/UMEC/VI wurden im Dossier ausschließlich die Ergebnisse der Teilpopulation der Studie IMPACT dargestellt, die mindestens eine Erhaltungstherapie aus ICS und LABA vor Studieneinschluss erhielten (ca. 10 % der Patienten erhielten zusätzlich zu ICS und LABA ein Xanthin und/oder einen Phosphodiesterase-Inhibitor). Patienten, die zusätzlich auch ein LAMA erhielten, wurden nicht inkludiert. Diese vom pharmazeutischen Unternehmer als „ITT-ICS+LABA-Population“ bezeichnete Teilpopulation der Studie IMPACT umfasst 1.220 Patienten im FF/UMEC/VI-Arm und 576 Patienten im UMEC/VI-Arm.

Studie 200812

Die randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie 200812 wurde zwischen 06/2016 und 05/2017 durchgeführt und untersuchte die Gabe der fixen Dreifachkombination FF/UMEC/VI mit der freien Dreifachkombination aus FF/VI und UMEC (im Folgenden FF/VI + UMEC) bei Patienten mit COPD.

In die Studie wurden Patienten im Alter von mindestens 40 Jahren mit bestätigter COPD eingeschlossenen, die eine moderate bis sehr schwere Atemwegsobstruktion (Schweregrade 2 bis 4 nach GOLD²) aufwiesen und die mindestens die letzten 3 Monate vor Screening eine COPD-Erhaltungstherapie erhalten haben.

Die Studie 200812 umfasste eine 2-wöchige Run-in-Phase, in der die COPD-Erhaltungstherapie vor Studieneinschluss beibehalten wurde, die randomisierte Behandlungsphase von 24 Wochen und eine Nachbeobachtungsphase von 7 Tagen. Insgesamt wurden 1.055 Patienten randomisiert (1:1) und erhielten im Interventionsarm einmal täglich die inhalative Gabe der fixen Kombination FF/UMEC/VI und zusätzlich einmal täglich die inhalative Gabe von Placebo um die Verblindung aufrecht zu erhalten (N = 527) oder im

² GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).

Kontrollarm je einmal täglich die inhalative Gabe von FF/VI und UMEC (N = 528). In beiden Studienarmen wurde FF in der Dosierung von 100 µg eingesetzt. Im Studienverlauf war eine kurzzeitige Behandlung (≤ 14 Tage) von Exazerbationen oder einer Pneumonie mit systemischen Corticosteroiden, Antibiotika oder nach Ermessen des Arztes mit weiteren COPD-Medikamenten möglich und zusätzlich der Einsatz von Salbutamol als Notfallmedikation erlaubt.

Der primäre Endpunkt der Studie 200812 war die Änderung des FEV₁-Talspiegels nach 24 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn. Sekundäre patientenrelevante Endpunkte waren Symptomatik (Exazerbationen, Transition Dyspnea Index [TDI]), gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben über den St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]) und unerwünschte Ereignisse.

Wie bereits in der Studie IMPACT beschrieben, sind entsprechend dem Anwendungsgebiet von FF/UMEC/VI nur Patienten der Studie 200812 relevant, die eine Erhaltungstherapie mit ICS und LABA vor Studieneinschluss erhielten und deren Erhaltungstherapie kein LAMA umfasste. Diese Teilpopulation der Studie 200812 umfasst 147 Patienten im Interventionsarm und 142 Patienten im Kontrollarm („ITT-ICS+LABA-Population“).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien IMPACT und 200812

Bei beiden Studien wiesen die eingeschlossenen Patienten trotz einer COPD-Erhaltungstherapie von mindestens drei Monaten vor Studieneinschluss eine moderate bis sehr schwere Atemwegsobstruktion (Schweregrade 2 bis 4 nach GOLD) auf. In beiden Studien waren die Patientenpopulationen annähernd vergleichbar: Die Patienten der relevanten Teilpopulationen wiesen zu Studieneinschluss im Mittel einen CAT-Score³ von etwa 20 auf, welcher auf eine ausgeprägte Symptomlast hinweist. 59 % der Patienten in der Studie IMPACT und 63 % bzw. 53 % der Patienten in der Studie 200812 (im Interventions- bzw. Kontrollarm) wiesen eine schwere bis sehr schwere COPD auf (FEV₁ < 50 % Soll, GOLD Schweregrade 3 und 4) auf. Darüber hinaus traten bei etwa 73 % der Patienten in der Studie IMPACT und 61 % bzw. 65 % der Patienten in der Studie 200812 (im Interventions- bzw. Kontrollarm) ≥ 2 moderate Exazerbationen oder ≥ 1 schwere Exazerbation im Jahr vor Studieneinschluss auf. Diese Daten lassen darauf schließen, dass es sich bei dem Großteil dieser Patienten um Patienten der Gruppe D nach GOLD handelt.

Für Patienten der Gruppe D nach GOLD, die mit der vorangegangenen Therapie aus ICS und LABA nicht ausreichend therapiert werden konnten und weiterhin Symptome (einschließlich Exazerbationen) aufweisen, wäre anhand der derzeitigen Therapieempfehlungen sowohl eine Umstellung auf eine Zweifachkombination aus LABA und LAMA als auch eine Dreifachkombination aus LABA und LAMA und ICS möglich. Die Erstbestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im September 2015 basierte auf dem geplanten Anwendungsgebiet des pharmazeutischen Unternehmers und wurde für die vorliegende Patientenpopulation basierend auf dem damaligen allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse als „LABA und/oder LAMA (Tiotropium) und ICS“ bestimmt. Die im Nutzenbewertungsverfahren von FF/UMEC/VI vorgelegte Studie IMPACT wurde bereits im Juni 2014 begonnen. Infolge einer Aktualisierung der Evidenzgrundlage des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse sowie des finalen Wortlautes der Zulassung von FF/UMEC/VI wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie im Oktober 2017 wie folgt bestimmt: „patientenindividuelle Therapieoptimierung - unter Berücksichtigung der Vorthherapie - mit LABA und LAMA und ggf. ICS“. Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse, welcher eine zwingende Gabe von ICS für die vorliegende Patientenpopulation nicht mehr vorsieht. Vielmehr sind die Empfehlungen zur Verwendung von ICS in der Langzeittherapie zurückhaltend formuliert, da unter ICS z. B. häufiger unerwünschte Ereignisse (insbesondere Pneumonien) beschrieben werden. Bei Patienten mit COPD sind

³ CAT = COPD-Assessment-Test

jedoch die Auswirkungen des Absetzens von ICS auf Symptomatik, Lungenfunktion und Exazerbationsfrequenz in den Studien sowie in den Leitlinienempfehlungen nicht eindeutig beschrieben. Liegen Anhaltspunkte für eine Asthmakomponente bzw. ein Asthma-COPD *Overlap Syndrom* vor, sollte ICS – auch gemäß der klinischen Experten – beibehalten werden. Vor diesem Hintergrund ist über die Gabe von ICS patientenindividuell zu entscheiden.

Studie IMPACT

In der Studie IMPACT erfolgte für alle Patienten im Interventionsarm eine Eskalation der Therapie von der Zweifachkombination ICS/LABA auf die Dreifachkombination FF/UMEC/VI, wohingegen im Kontrollarm die Patienten eine Umstellung auf eine Zweifachtherapie aus LABA/LAMA (UMEC/VI) erhielten. Dabei erfolgte die Zuteilung jedoch ohne patientenindividuelle Einschätzung und im Studienverlauf konnte eine erneute ICS-Gabe nicht über mehr als 14 Tage hinaus (im Rahmen einer Exazerbationsbehandlung) initiiert werden. Aus Sicht des G-BA wäre es notwendig gewesen, eine patientenindividuelle Einschätzung vorzunehmen bzw. zumindest allen Patienten in der Studie IMPACT die zusätzliche Gabe von ICS im Vergleichsarm grundsätzlich (zu Studienbeginn und ggf. im Studienverlauf) anzubieten und damit einen entsprechenden Einsatz von ICS im Rahmen einer patientenindividuellen Therapieoptimierung im Sinne der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermöglichen.

Der pharmazeutische Unternehmer reichte im Stellungnahmeverfahren Daten der Studie IMPACT nach, die u. a. zeigen sollten, dass das Absetzen des ICS im Kontrollarm weder zu einer Verschlechterung der Symptomatik noch der Lebensqualität führte. Die Daten sind jedoch nicht geeignet um diese Fragestellung zu beantworten⁴ und können die Annahme, dass ein Teil der Patienten ggf. nicht adäquat therapiert wurde, nicht entkräften. Auch wenn der Anteil der Patienten mit der Asthmakomponente bzw. Asthma-COPD *Overlap Syndrom* in der Studie nicht eindeutig beziffert werden kann, ist – auch in Anbetracht der Vortherapie mit ICS bei allen Patienten – anzunehmen, dass für einen relevanten Anteil der Patienten die Gabe von ICS z. B. aufgrund einer Asthmakomponente bzw. eines Asthma-COPD *Overlap Syndroms* weiterhin indiziert gewesen ist.

Vor dem Hintergrund, dass zu Studienbeginn bei den Patienten im Vergleichsarm ICS abgesetzt wurde und im Studienverlauf eine Wiederaufnahme der ICS Behandlung nicht möglich war, ist damit unklar, ob die Patienten in der Studie eine adäquate Behandlung ihrer COPD erhielten. Die Unsicherheiten führen dazu, dass eine Interpretation der Ergebnisse der Studie IMPACT bzgl. einer Ableitung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI nicht vorgenommen werden kann.

Studie 200812

In der Studie 200812 erfolgte hingegen in beiden Studienarmen eine Eskalation der Therapie von der Zweifachkombination ICS/LABA auf die Dreifachkombination aus FF, UMEC und VI, wobei im Kontrollarm die Patienten die „lose“ Dreifachkombination erhielten.

Die Beibehaltung des ICS bei allen Patienten in der Studie 200812 erscheint ebenso nicht adäquat, da eine Überprüfung, ob eine Weiterführung der Behandlung mit ICS indiziert war, nicht erfolgte. Wie bereits ausgeführt ist der Stellenwert der ICS-Therapie derzeit nicht eindeutig beschrieben. Es wird davon ausgegangen, dass in der Studie 200812 die Gabe von ICS nicht für alle Patienten indiziert war. Entsprechend der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wäre es im Rahmen einer patientenindividuellen Therapieoptimierung erforderlich gewesen, die Möglichkeit der Dosisreduktion bzw. des Absetzens des ICS zu überprüfen oder zumindest im Studienverlauf anzubieten.

⁴ siehe Ausführungen im Addendum zur Nutzenbewertung von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol des IQWiG (Auftrag A18-46, Stand 26. Juli 2018).

Zusammengenommen wurde in beiden Studien eine patientenindividuelle Anpassung der Therapie – insbesondere hinsichtlich eines Einsatzes von ICS – entsprechend der Vorgaben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ermöglicht. Vor diesem Hintergrund wird angenommen, dass im Rahmen einer patientenindividuellen Therapieoptimierung für einen relevanten Anteil der Patienten der Teilpopulation der Studie IMPACT eine Weiterführung des ICS angezeigt gewesen wäre, wohingegen in der Studie 200812 die Gabe von ICS nicht für alle Patienten indiziert war. Es verbleibt daher eine große Unsicherheit, ob im Rahmen einer patientenindividuellen Therapieentscheidung in den Kontrollarmen der beiden Studien eine andere Therapie (mit oder ohne ICS) angezeigt gewesen wäre. Dementsprechend kann abschließend nicht beurteilt werden, ob und zu welchem Teil die Patienten der relevanten Teilpopulationen in den Kontrollarmen der Studien eine adäquate Behandlung ihrer COPD erhielten.

Zusammengefasst ist in den beiden Studien IMPACT und 200812 die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt, so dass beide Studien nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI herangezogen werden können. Dessen unbenommen werden die Ergebnisse im Folgenden jedoch ergänzend dargestellt⁵:

Mortalität

Todesfälle wurden in der Studie IMPACT über den Endpunkt „Gesamtmortalität“ und über die Erhebung von unerwünschten Ereignissen (SUE mit tödlichem Ausgang) erfasst.

Für die Gesamtmortalität wurden Todesfälle, die während der Behandlung mit Studienmedikation auftraten (zwischen Beginn der Studienbehandlung und Ende der Nachbeobachtungsphase (7 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation)) erfasst. Es verstarben 16 Patienten (1,3 %) im FF/UMEC/VI- und 16 Patienten (2,8 %) im UMEC/VI-Arm (HR = 0,43; 95 %-KI [0,21; 0,85] p =0,016). Nach Therapieabbruch wurden die Todesfälle weiter erfasst, Daten zur relevanten Teilpopulation lagen im Dossier allerdings nicht vor.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit tödlichem Ausgang (SUE mit tödlichem Ausgang), wurden während der Behandlung mit der Studienmedikation erfasst, wenn der Beginn des Ereignisses zwischen Beginn und Beendigung der Studienbehandlung + 1 Tag auftrat. Bei dieser Operationalisierung wurden als Outcome eines SUE entsprechend auch Todesfälle berücksichtigt, die nach der Nachbeobachtungsphase und somit mehr als 7 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten. Patienten, die die Studienmedikation frühzeitig abbrechen, sind nur bis zu diesem Zeitpunkt erfasst. Nach Therapieabbruch wurden SUE mit tödlichem Ausgang weiter erfasst, Daten zur relevanten Teilpopulation liegen allerdings nicht vor. Es traten 21 Todesfälle (1,7 %) im FF/UMEC/VI- und 16 Todesfälle (2,8 %) im UMEC/VI-Arm auf (RR = 0,62; 95 %-KI [0,33; 1,18] p =0,146). Insgesamt bestehen jedoch aufgrund der nicht systematischen Erfassung der Daten in der Nachbeobachtung Unsicherheiten über die Aussagekraft der Ergebnisse der Studie IMPACT hinsichtlich des Endpunktes Mortalität.

In der Studie 200812 wurden Todesfälle über die Erhebung von unerwünschten Ereignissen erfasst. In der Studie trat ein Todesfall auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Exazerbationen

Für den Endpunkt Exazerbationen der beiden Studien IMPACT und 200812 zu Woche 52 bzw. 24 lagen die Ergebnisse der „jährlichen Exazerbationsrate“ („moderate oder schwere

⁵ siehe auch Nutzenbewertung von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol des IQWiG (Auftrag A18-15, Stand 30. Mai 2018).

Exazerbationen“ bzw. „schwere Exazerbationen“) und ergänzend der „Anteil der Patienten mit Ereignis“ vor.

In der Studie IMPACT betrug die jährliche Exazerbationsrate für den Endpunkt „moderate oder schwere Exazerbationen“ im FF/UMEC/VI-Arm 0,71 und im UMEC/VI-Arm 0,93 (40 % bzw. 45 % der Patienten erlitten innerhalb von 52 Wochen eine Exazerbation) und für den Endpunkt „schwere Exazerbationen“ im FF/UMEC/VI-Arm 0,11 und im UMEC/VI-Arm 0,16 (9 % bzw. 12 % der Patienten erlitten innerhalb von 52 Wochen eine schwere Exazerbation). Das Rate Ratio der jährlichen Exazerbationsraten beträgt damit für „moderate oder schwere Exazerbationen“ 0,76 (95 %-KI [0,65; 0,89], $p < 0,001$) und für „schwere Exazerbationen“ 0,67 (95 %-KI [0,48; 0,94], $p = 0,019$) und ist damit statistisch signifikant zugunsten von FF/UMEC/VI.

In der Studie 200812 betrug die jährliche Exazerbationsrate für den Endpunkt „moderate oder schwere Exazerbationen“ im FF/UMEC/VI-Arm 0,40 und im Kontrollarm 0,47 (20 % bzw. 19 % der Patienten erlitten innerhalb von 24 Wochen eine Exazerbation). Insgesamt traten nur bei drei Patienten schwere Exazerbationen auf (ca. 1 % der Patienten). Für beide Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

CAT-Responder

Der COPD Assessment Test (CAT) erhebt die COPD-Symptomatik und die damit verbundenen Beeinträchtigungen im Alltag des Patienten. Der Endpunkt „CAT-Responder“ wurde ausschließlich in der Studie IMPACT erhoben und stellt die Patienten mit einer Reduktion des CAT-Scores um ≥ 2 Punkte dar, wobei eine Reduktion des Scores eine Verbesserung bedeutet.

In der Studie IMPACT zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes „CAT-Responder“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Transition Dyspnea Index (TDI-SAC)

Das COPD-Symptom Dyspnoe wird in den Studien IMPACT und 200812 mittels des TDI-SAC erhoben. Der TDI stellt die Veränderung des Dyspnoe Indexes im Vergleich zum Baselinewert (BDI) dar und wird mittels eines elektronischen Fragebogens, den der Patient selbst ausfüllt, erhoben.

Sowohl in der Studie IMPACT als auch in der Studie 200812 zeigte sich für den Endpunkt „mittlere Veränderung des TDI Focal Score gegenüber Studienbeginn“ zu Woche 52 (IMPACT) bzw. zu Woche 24 (200812) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Patient Global Rating (PGR) und European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (visuelle Analogskala, EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand der Patienten wurde in der Studie IMPACT anhand des PGR und den EQ-5D VAS erfasst. Insgesamt zeigte sich jedoch bei beiden Fragebögen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Lebensqualität

SGRQ- Responder

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des Fragebogens *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) erhoben. Als Responder wurden Patienten mit einer Reduktion des Gesamtscores um mindestens 4 Skalenpunkte gewertet, wobei eine Reduktion des Scores eine Verbesserung bedeutet.

In der Studie IMPACT zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der Lebensqualität zugunsten von FF/UMEC/VI ggü. UMEC/VI gemessen anhand der SGRQ-Responder zu Woche 52 (48 % vs. 39 %; RR=1,22; 95 %-KI [1,08; 1,37]; $p < 0,001$).

In der Studie 200812 zeigt sich hinsichtlich des Endpunktes „SGRQ-Responder“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Woche 24.

Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für SUE, die nicht tödlich waren (umfasst keine Exazerbationsereignisse), zeigt sich weder in der Studie IMPACT zu Woche 52, noch in der Studie 200812 zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Abbruch wegen UE

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führten, umfassten (entsprechend dem Endpunkt SUE) keine Exazerbationsereignisse.

In der Studie IMPACT brachen im FF/UMEC/VI-Arm statistisch signifikant weniger Patienten die Therapie aufgrund UE bis Woche 52 ab (3,3 % vs. 5,9 %; RR=0,56; 95 %-KI [0,36; 0,87]; p=0,009).

In der Studie 200812 zeigte sich zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (1,4 % vs. 0 %).

Spezifische UE

Kardiovaskuläre Ereignisse

Für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse lagen keine verwertbaren Daten aus den Studien IMPACT und 200812 vor, da die Operationalisierung mehrere SMQs umfasst und somit unklar ist, ob alle aufgetretenen Ereignisse patientenrelevant sind.

Pneumonie

In der Studie IMPACT traten mehr Pneumonien im FF/UMEC/VI-Arm verglichen mit dem Kontrollarm auf (6,8 % vs. 3,8 %; RR=1,78; 95 %-KI [1,13; 2,82]; p =0,012, Behandlungszeit von 52 Wochen). In der Studie 200812 war der Anteil der Patienten mit Pneumonien deutlich geringer (1,4 % vs. 0,7 %, Behandlungszeit von 24 Wochen) und es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Indirekter Vergleich

Der pharmazeutische Unternehmer legte neben den RCTs ergänzend einen indirekten Vergleich vor, in welchem für die Dreifachkombination FF/UMEC/VI die Studien IMPACT und FULFIL und für den Komparator Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium die Publikation von Singh et al. 2016 der Studie TRILOGY herangezogen werden. Als Brückenkomparator verwendet der pharmazeutische Unternehmer die Kombination aus ICS und LABA. Der indirekte Vergleich kann jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination FF/UMEC/VI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht herangezogen werden, da der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte Vergleich jeweils nur die Gesamtpopulationen der herangezogenen Studien betrachtet und nicht die von der Zulassung von FF/UMEC/VI umfassten relevanten Teilpopulation (Patienten, die mit einer bisherigen Therapie aus ICS und LABA nicht ausreichend eingestellt sind). Begründet wird dies damit, dass Auswertungen zu der relevanten Teilpopulation lediglich für die Studien IMPACT und FULFIL möglich seien, und dass diese Auswertungen aus der Publikation von Singh (Studie TRILOGY) nicht zu entnehmen sind, sodass für den indirekten Vergleich eine separate Auswertung dieser Teilpopulation nicht vorliegen. Da sich jedoch der

Anteil der Patienten, die eine Vortherapie mit ICS und LABA erhielten, deutlich unterscheidet⁶, können die Gesamtpopulationen der Studien demnach nicht für einen indirekten Vergleich herangezogen werden. Darüber hinaus wurde im Dossier nicht dargelegt, dass die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation der Studien IMPACT und FULFIL mit der jeweiligen Gesamtpopulation vergleichbar sind.

Insgesamt ist damit der vorlegte indirekte Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination FF/UMEC/VI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Fazit

Für die Nutzenbewertung von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombinationstherapie aus inhalativen Corticosteroiden (ICS) und langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) nicht ausreichend eingestellt sind, liegen die Studien IMPACT und 200812 vor.

Ergänzend wurde ein indirekter Vergleich der Dreifachkombinationen FF/UMEC/VI und Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium vorgelegt. Aufgrund der fehlenden Betrachtung der relevanten Teilpopulation kann der indirekte Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination FF/UMEC/VI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie jedoch nicht herangezogen werden.

In der Studie IMPACT erfolgte zu Studienbeginn für alle Patienten im Interventionsarm eine Eskalation der Therapie von der Zweifachkombination ICS/LABA auf die Dreifachkombination FF/UMEC/VI, wohingegen im Kontrollarm die Patienten eine Umstellung auf eine Zweifachtherapie aus LABA/LAMA (UMEC/VI) erhielten. In der Studie 200812 erfolgte hingegen in beiden Studienarmen eine Eskalation der Therapie von der Zweifachkombination ICS/LABA auf die Dreifachkombination aus FF, UMEC und VI, wobei im Kontrollarm die Patienten die „lose“ Dreifachkombination erhielten. Zudem war auch während des Studienverlaufs keine Therapieanpassung möglich. Bei den beiden Studien 200812 und IMPACT kann damit nicht beurteilt werden, ob und zu welchem Teil die Patienten der relevanten Teilpopulationen der Studien eine adäquate Behandlung ihrer COPD erhielten.

Aus Sicht des G-BA wäre es notwendig gewesen, eine patientenindividuelle Einschätzung der Indikation von ICS im Sinne der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermöglichen. Da in den beiden Studien 200812 und IMPACT die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie, eine patientenindividuelle Therapieoptimierung - unter Berücksichtigung der Vortherapie - mit LABA und LAMA und ggf. ICS, nicht umgesetzt wurde, können die Studien für die Ableitung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination FF/UMEC/VI nicht herangezogen werden.

Der G-BA stellt aus diesem Grund fest, dass der Zusatznutzen von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombinationstherapie aus inhalativen Corticosteroiden (ICS) und langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) nicht ausreichend eingestellt sind, nicht belegt ist.

⁶ Der Anteil der Patienten, die eine Vortherapie mit ICS und LABA erhielten, unterscheidet sich deutlich in den Studien: In den Studien IMPACT und FULFIL erhielten jeweils weniger als 30 % der Patienten eine Vorbehandlung mit ICS und LABA. In der Studie TRILOGY beträgt dieser Anteil ca. 73 % der Patienten.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Es ergeben sich für das vorliegende Anwendungsgebiet ca. 404.000 bis 1.227.000 Patienten. Bei der Abschätzung der Zielpopulation wurden keine Patienten in der Altersgruppe < 40 Jahren berücksichtigt.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer hergeleiteten Patientenzahlen werden als plausibel erachtet, sind jedoch insgesamt mit Unsicherheiten behaftet:

Zum einen werden die Prävalenzdaten durch den pharmazeutischen Unternehmer ausschließlich anhand einer kleinen und regionalen Studie (683 Probanden aus dem Raum Hannover) aus dem Jahr 2005 abgeleitet.

Darüber hinaus ergeben sich Unsicherheiten aus den weiteren Herleitungsschritten:

Die Unter- und Obergrenzen der Anteile der Patienten, die COPD-Symptome aufweisen ermittelt der pharmazeutische Unternehmer anhand von zwei Quellen, jedoch kann die Untergrenze in der angegebenen Quelle nicht nachvollzogen werden bzw. die Obergrenze wird lediglich aus einer kleinen Stichprobe (29 Probanden) abgeleitet. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass in dieser Stichprobe auch Patienten mit einem geringeren Schweregrad enthalten sind. Darüber hinaus zieht der pharmazeutische Unternehmer weder die Anzahl und Schwere der jährlichen Exazerbationen noch einen validierten Fragebogen für die Herleitung heran.

Um nachfolgend die Patienten zu ermitteln, die zu Beginn der Studie mit einer COPD-Erhaltungstherapie mit einer Zweifachkombination aus LABA und ICS sowie mit einer Dreifachkombination aus LABA und LAMA und ICS behandelt wurden, verwendet der pharmazeutische Unternehmer die Angaben der Publikation zum deutschen COPD-Register DACCORD und die Kohortenstudie COSYCONET. Dabei wird jedoch keine Einschränkung auf symptomatische COPD-Patienten vorgenommen, somit bezieht sich die ermittelte Untergrenze aus dem Register DACCORD auf eine falsche Grundgesamtheit. Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, dass in beiden Stichproben auch Patienten mit einem geringeren Schweregrad enthalten sind.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Trelegy Ellipta® (Wirkstoff: Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Juli 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004363/WC500241428.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 15. Juli 2018).

Behandlungsdauer und Verbrauch:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder ggf. kürzer ist.

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Einzeldosen (ED, entspricht Inhalationen) ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet.

Laut Fachinformation wird die Fixkombination Fluticasonfuorat/Umeclidinium/Vilanterol einmal täglich angewendet.

Bei der Herleitung der Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie (eine patientenindividuelle Therapieoptimierung - unter Berücksichtigung der Vortherapie - mit LABA und LAMA und ggf. ICS) wurden die Wirkstoffklassen LABA, LAMA und ICS zunächst separat und dann, sofern vorhanden, entsprechende Fixkombinationspräparate dargestellt.

Das LAMA Tiotropium ist als Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation (Braltus® bzw. Spiriva®, 10 µg Tiotropium pro Kapsel) sowie als Lösung zur Inhalation (Spiriva® Respimat®, 2,5 µg Tiotropium pro Inhalation) zur Verfügung. Für die Kostenberechnung wird dabei auf die kostengünstigste Variante abgestellt (Braltus®).

Die Darstellung der Behandlungsdauer, des Verbrauchs und der Kosten der Therapie mit inhalativen Corticosteroiden erfolgt exemplarisch für Beclometason und Fluticason. Entsprechend der Fachinformationen erfolgt die Gabe von Beclometason zweimal täglich 1-2 Hübe (à 200 µg) und die Gabe von Fluticason zweimal täglich 2 Hübe (à 250 µg).

Behandlungsdauer

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Dauer des Behandlungszyklus	Behandlungstage/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Fluticasonfuorat/Umeclidinium/Vilanterol	1 x täglich 1 ED	kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie - eine patientenindividuelle Therapieoptimierung - unter Berücksichtigung der Vortherapie - mit LABA und LAMA und ggf. ICS			
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)			
Salmeterol	2 x täglich 2 ED	kontinuierlich	365
Formoterol	2 x täglich 1 ED	kontinuierlich	365
Olodaterol	1 x täglich 2 ED	kontinuierlich	365
Indacaterol	1 x täglich 1 ED	kontinuierlich	365
langwirksame Anticholinergika (LAMA)⁷			
Tiotropium ⁸ (Hartkapsel)	1 x täglich 1 ED	kontinuierlich	365
Aclidinium	2 x täglich 1 ED	kontinuierlich	365
Glycopyrronium	1 x täglich 1 ED	kontinuierlich	365
Umeclidinium	1 x täglich 1 ED	kontinuierlich	365

⁸ Tiotropium als Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation: Laut Fachinformation von Braltus® enthält jede Hartkapsel 16 µg Tiotropiumbromid entsprechend 13 µg Tiotropium. Dabei beträgt die aus dem Mundstück des Zonda®-Inhalators abgegebene Menge 10 µg Tiotropium pro Kapsel.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Dauer des Behandlungszyklus	Behandlungstage/Jahr
inhalative Corticosteroide (ICS)			
Beclometason	2 x täglich 1-2 ED	kontinuierlich	365
Fluticason	2 x täglich 2 ED	kontinuierlich	365
Fixkombinationen			
- aus ICS und LABA			
Beclometason/Formoterol	2 x täglich 2 ED	kontinuierlich	365
Budesonid/Formoterol	2 x täglich 1-2 ED	kontinuierlich	365
Fluticason/Salmeterol	2 x täglich 1 ED	kontinuierlich	365
Fluticason/Vilanterol	1 x täglich 1 ED	kontinuierlich	365
- aus LAMA und LABA			
Tiotropium/Olodaterol	1 x täglich 2 ED	kontinuierlich	365
Indacaterol/Glycopyrronium	1 x täglich 1 ED	kontinuierlich	365
Umeclidinium/Vilanterol	1 x täglich 1 ED	kontinuierlich	365
Acclidinium/Formoterol	2 x täglich 1 ED	kontinuierlich	365
- aus ICS und LABA und LAMA			
Beclometason/Formoterol/ Glycopyrronium	2 x täglich 2 ED	kontinuierlich	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstoffmenge [µg]	Dosierung/Tag [µg]	Einheiten/Packung [ED]	Jahresdurchschnittsverbrauch [ED]
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fluticasonfuorat/Umeclidinium/ Vilanterol	100/62,5/25	100/62,5/25	3 x 30	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
- eine patientenindividuelle Therapieoptimierung - unter Berücksichtigung der Vortherapie - mit LABA und LAMA und ggf. ICS				
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)				
Salmeterol	25	100	2 x 120	1460
Formoterol	12	24	3 x 60	730
Olodaterol	2,5	5	3 x 60	730
Indacaterol	150	150	3 x 30	365
	300	300	3 x 30	365
langwirksame Anticholinergika (LAMA)				
Tiotropium (Hartkapsel)	13	13	90	365
Acclidinium	343	686	3 x 60	730
Glycopyrronium	50	50	3 x 30	365
Umeclidinium	62,5	62,5	3 x 30	365

inhalative Corticosteroide (ICS)				
Beclometason	200	400 - 800	2 x 200	730 – 1460
Fluticason	250	1000	2 x 120	1460
Fixkombinationen				
- aus ICS und LABA				
Beclometason/Formoterol	100/6	400/24	2 x 120	1460
Budesonid/Formoterol	320/9 160/4,5	640/18 320/9 – 640/18	3 x 60 3 x 120	730 1460
Fluticason/Salmeterol	500/50	1000/100	3 x 60	730
Fluticason/Vilanterol	100/25	100/25	3 x 30	365
- aus LAMA und LABA				
Tiotropium/Olodaterol	2,5/2,5	5/5	3 x 60	730
Indacaterol/Glycopyrronium	110/50	110/50	90	365
Umeclidinium/Vilanterol	62,5/25	62,5/25	90	365
Acclidinium/Formoterol	343/12	686/24	3 x 60	730
- aus ICS und LABA und LAMA				
Beclometason/Formoterol/ Glycopyrronium	100/6/10	400/24/40	3 x 120	1460

Kosten:

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Einzeldosen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Einzeldosen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro (jeweils größter) Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.

Für die Beta-2-Sympathomimetika und die inhalativen Corticosteroide wurde der jeweilige Festbetrag zugrunde gelegt.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fluticasonfuorat/Umeclidinium/Vilanterol	264,73 €	1,77 €	14,05 €	248,91 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
- eine patientenindividuelle Therapieoptimierung - unter Berücksichtigung der Vortherapie - mit LABA und LAMA und ggf. ICS				
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)				
Salmeterol ⁹	80,67 €	1,77 €	5,51 €	73,39 €

⁹ Festbetrag Stufe II.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Olodaterol ⁹	83,67 €	1,77 €	5,75 €	76,15 €
Formoterol ⁹	83,67 €	1,77 €	5,75 €	76,15 €
Indacaterol ⁹ (150 µg)	56,86 €	1,77 €	3,63 €	51,46 €
Indacaterol ⁹ (300 µg)	85,05 €	1,77 €	5,86 €	77,42 €
langwirksame Anticholinergika (LAMA)				
Tiotropium	143,23 €	1,77 €	6,28 €	135,18 €
Aclidinium	121,36 €	1,77 €	0,00 €	119,59 €
Glycopyrronium	169,68 €	1,77 €	8,79 €	159,12 €
Umeclidinium	117,91 €	1,77 €	5,92 €	110,22 €
inhalative Corticosteroide (ICS)				
Beclometason ⁹ 0,2 mg	65,52 €	1,77 €	4,31 €	59,44 €
Fluticason ⁹ 250 µg	51,68 €	1,77 €	3,22 €	46,69 €
Fixkombinationen				
- aus ICS und LABA				
Beclometason/Formoterol ¹⁰	164,64 €	1,77 €	12,15 €	150,72 €
Budesonid/Formoterol ¹⁰ (320 µg/ 9 µg)	148,32 €	1,77 €	10,86 €	135,69 €
Budesonid/Formoterol ¹⁰ (160 µg/ 4,5 µg)	162,16 €	1,77 €	11,96 €	148,43 €
Salmeterol/Fluticason ¹⁰	133,59 €	1,77 €	9,70 €	122,12 €
Fluticason/Vilanterol ¹⁰	104,99 €	1,77 €	7,44 €	95,78 €
- aus LAMA und LABA				
Tiotropium/Olodaterol	204,43 €	1,77 €	10,71 €	191,95 €
Indacaterol/Glycopyrronium	211,25 €	1,77 €	0,00 €	209,48 €
Umeclidinium/Vilanterol	155,07 €	1,77 €	7,98 €	145,32 €
Aclidinium/Formoterol	204,43 €	1,77 €	10,71 €	191,95 €
- aus ICS und LABA und LAMA				
Beclometason/Formoterol/ Glycopyrronium	268,19 €	1,77 €	14,24 €	252,18 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft

¹⁰ Festbetrag Stufe III.

Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 23. Juli 2015, eingegangen am 24. Juli 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. September 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 7. Oktober 2015 statt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Oktober 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie angepasst.

Infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse hat der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA in seiner Sitzung am 21. Februar 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet COPD geändert.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 14. September 2017 fand eine Überprüfung der durch den G-BA auf der Grundlage des geplanten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Oktober 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie angepasst.

Am 26. Februar 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 27. Februar 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Mai 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juni 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juni 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Juli 2018 statt.

Mit Schreiben vom 9. Juli 2018 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 26. Juli 2018 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. August 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. August 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	25. Oktober 2016	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	21. Februar 2017	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2017	Überprüfung und Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive-Opinion
AG § 35a	17. Juli 2018 31. Juli 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juli 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17. Juli 2018 31. Juli 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. August 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken